2009年10月改訂（改訂第6版）

日本標準商品分類番号 872412

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

処方せん医薬品

グロウジェクト® 注射用1.33mg
グロウジェクト® 注射用8mg
グロウジェクト® BC 注射用8mg

剤形	注射剤（用時溶解剤）
製剤の規制区分	処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	<table><tr><th>製剤名</th><th>ソマトロピン（遺伝子組換え）の含量</th></tr><tr><td>注射用1.33mg</td><td>1バイアル中　1.33mg</td></tr><tr><td>注射用8mg</td><td>1バイアル中　8mg</td></tr><tr><td>BC注射用8mg</td><td>1筒中　9mg（8mgまで使用可能）</td></tr></table>
一般名	和名：ソマトロピン（遺伝子組換え） 洋名：Somatropin（genetical recombination）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：2009年 2 月27日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年 9 月25日（販売名変更による） 発売年月日　　　　：2000年 7 月 7 日
開発・製造・ 販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元：日本ケミカルリサーチ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グロウジェクトお客様相談窓口　0120-999-393（フリーコール） 受付時間　9:00～21:00（土、日、祝祭日を除く）

■本IFは2009年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
http://www.info.pmda.go.jp/にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

①IFは原則として製剤の投与経路別(内服剤、注射剤、外用剤)に作成される。
②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」(以下、「IF記載要領2008」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFでの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に関しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。(2008年9月)

― 目　次 ―

Ⅰ．概要に関する項目

1．開発の経緯

グロウジェクトは、イスラエル国Bio Technology General社が、遺伝子組換え技術により製造したソマトロピン（遺伝子組換え）を注射用製剤としたものである。

グロウジェクトは、大腸菌K12株由来の大腸菌A4225株にヒト成長ホルモン遺伝子を発現させたA4600株により、N末端にメチオニンが付加したヒト成長ホルモン（met-hGH）として菌体内に産生させ、細胞破砕、抽出した後、N末端のメチオニンをアミノペプチダーゼで切断し、天然型成長ホルモンと同一のアミノ酸組成及び配列のポリペプタイド（191個のアミノ酸よりなる）とし、陰イオン交換クロマトグラフィー等により精製した後、製剤化したものである。

日本ケミカルリサーチは、本邦においてグロウジェクト注4IUを開発し、1993年４月に骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症の承認を取得した。また、1999年12月に骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長の効能が追加承認となった。さらに、2009年7月に成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の効能が追加承認となった。

成長ホルモン療法は、患者の体重の増加に合わせた投与量の調整が必要であり、患者にとって体重増加に伴う投与液量の増加は、毎日自己注射を行う上で大きな負担となることから、可能な限り投与液量を減少させた高単位かつ高濃度の成長ホルモン製剤の開発が望まれていた。

日本ケミカルリサーチでは、グロウジェクト注4IUに加え同一のソマトロピン（遺伝子組換え）をより高濃度に調製した高単位製剤グロウジェクト注24IU及び溶解から投与までの一連の操作を簡便にした高濃度バイチェンバー方式カートリッジ製剤グロウジェクトBC24を開発し、1999年10月承認を取得した。

その後、WHO（世界保健機構）の勧告に基づき、ヒト成長ホルモン製剤の世界統一規格（基準）をmgに変更することになり、グロウジェクト注4IU、注24IU、BC24製剤は、それぞれグロウジェクト注1.33mg、注8mg、BC8mgと改め、2000年３月承認を取得した。

グロウジェクト注1.33mg（再審査申請時の販売名：グロウジェクト注4IU）について、下垂体性小人症患者 456 例を対象に使用成績調査を実施し、1998年12月に再審査申請を行った結果、2002年９月25日に薬事法第14条第２項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

また、グロウジェクト注1.33mg、グロウジェクト注8mg及びグロウジェクトBC8mgについて、ターナー症候群患者159例を対象に使用成績調査を実施し、2001年４月に再審査申請を行った結果、2004年３月23日に薬事法14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

これら３製剤については、2008年10月9日に販売名変更の代替新規申請を行い、2009年2月27日付けで承認を受け、それぞれ「グロウジェクト注射用1.33mg」「グロウジェクト注射用8mg」及び「グロウジェクトBC注射用8mg」に変更された。

2．製品の治療学的・製剤学的特性

(1)グロウジェクトは遺伝子組換えによる天然型ヒト成長ホルモンである。

(2)有効性情報

1)下垂体性小人症

（グロウジェクト注4IUにおける成績）

下垂体性小人症の患者に対し、1 年間の週 0.5IU（0.175mgに相当）/kg投与で、96.1%が成長科学協会のヒト成長ホルモン治療継続基準を満たす成長速度（成長速度≧6.0cm、⊿成長速度≧2cm/年）を示した。

（グロウジェクト注24IUにおける成績）

下垂体性小人症の患者に対し、６ヵ月間の週 0.5IU（0.175mgに相当）/kg投与で91.1%が有効であった。

2．製品の治療学的・製剤学的特性（つづき）

2)ターナー症候群における低身長

（グロウジェクト注4IUにおける成績）

ターナー症候群における低身長患者に対し、1年間の週1.0IU(0.35mgに相当)/kg投与で100%が成長科学協会のターナー症候群治療継続基準を満たす成長速度(成長速度≧4cm/年、⊿成長速度≧1cm/年)を示した。

3)成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)

（グロウジェクトBC8mgにおける成績）

成人成長ホルモン分泌不全(重篤に限る)の患者に対し、0.012mg/kg/日投与群、0.006mｇ/kg/日投与群、プラセボ投与群の3群に24週投与し(A201試験)、それらの患者に8週0.003mg投与した後0.012mg/kg/日を上限として適宜増減した投与(A202試験)を行なった。本剤により体組成(特に内臓脂肪)の改善及び脂質関連マーカーの改善がみられた。

(3)安全性情報(副作用及び臨床検査値の変動)

1)下垂体性小人症

承認時までの調査及び市販後の使用成績調査における総症例571例中48例(8.4%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が110件報告された。その主なものは、血清無機リン上昇10例(1.75%)、血清遊離脂肪酸上昇10例(1.75%)、血清ALT(GPT)上昇９例(1.58%)、血清 AST(GOT)上昇 8例(1.40%)、好酸球増多７例(1.23%)等であった。(グロウジェクト注1.33 mg再審査終了時)

2)ターナー症候群における低身長

承認時までの調査及び市販後の使用成績調査における総症例256例中28例(10.9%)に副作用（臨床検査値の異常を含む）が42件報告された。その主なものは、耐糖能異常6例(2.34%)、血尿6例(2.34%)、血清ALT(GPT)上昇4例(1.56%)、血清AST(GOT)上昇4例(1.56%)、蛋白尿4例(1.56%)等であった。(再審査終了時)

3)成人成長ホルモン分泌不全症

申請時までの臨床試験における安全性評価対象例94例中52例(55.3%）に副作用(臨床検査値の異常を含む)が231件報告された。その主なものは、関節痛10例(10.6%)、血清ALT(GPT)上昇9例(9.6%)、血清AST(GOT)上昇8例(8.5%)、浮腫8例(8.5%)、好酸球増多6例(6.4%)、トリグリセライド上昇5例(5.3%)、めまい(5.3%)等であった。

4)重大な副作用：けいれん、甲状腺機能亢進症、ネフローゼ症候群、糖尿病があらわれることがある。

(4)抗ヒト成長ホルモン抗体

国内での臨床試験205例(グロウジェクト注4IU：下垂体性小人症63例、ターナー症候群97例、グロウジェクト注24IU：下垂体性小人症45例）において、その検査で一度でも10倍以上の抗hGH抗体が出現した症例は16例(7.8%、内訳 4IU：下垂体性小人症７例、ターナー症候群６例、24IU：下垂体性小人症３例）であった。この抗体出現率は、他の同種同効製剤とほぼ同率であった。

II．名称に関する項目

1．販売名

(1)和名

(2)洋名

和　　名	洋　　名
グロウジェクト注射用1.33mg	Growject for injection 1.33mg
グロウジェクト注射用8mg	Growject for injection 8mg
グロウジェクトBC注射用8mg	Growject BC for injection 8mg

(3)名称の由来

成長ホルモン(Growth Hormone)を注射用製剤(Injection)としたため、グロウジェクトと命名し、バイアル製剤では注射用を、バイチェンバーカートリッジ製剤ではBC注射用を記し、末尾に含量(mg)を付した。

2．一般名

(1)和名(命名法)

ソマトロピン(遺伝子組換え)(JAN)

(2)洋名(命名法)

Somatropin(genetical recombination)(JAN),
Somatropin(INN)

(3)ステム

成長ホルモン：som-

3．構造式又は示性式

191個のアミノ酸からなるペプチド

r-hGH の全アミノ酸配列

Phe-Pro-Thr-Ile-Pro-Leu-Ser-Arg-Leu-Phe(10)-Asp-Asn-Ala-Met-Leu-
Arg-Ala-His-Arg-Leu(20)-His-Gln-Leu-Ala-Phe-Asp-Thr-Tyr-Gln-Glu(30)-
Phe-Glu-Glu-Ala-Tyr-Ile-Pro-Lys-Glu-Gln(40)-Lys-Tyr-Ser-Phe-Leu-
Gln-Asn-Pro-Gln-Thr(50)-Ser-Leu-Cys-Phe-Ser-Glu-Ser-Ile-Pro-Thr(60)-
Pro-Ser-Asn-Arg-Glu-Glu-Thr-Gln-Gln-Lys(70)-Ser-Asn-Leu-Glu-Leu-
Leu-Arg-Ile-Ser-Leu(80)-Leu-Leu-Ile-Gln-Ser-Trp-Leu-Glu-Pro-Val(90)-
Gln-Phe-Leu-Arg-Ser-Val-Phe-Ala-Asn-Ser(100)-Leu-Val-Tyr-Gly-Ala-
Ser-Asp-Ser-Asn-Val(110)-Tyr-Asp-Leu-Leu-Lys-Asp-Leu-Glu-Glu-Gly(120)-
Ile-Gln-Thr-Leu-Met-Gly-Arg-Leu-Glu-Asp(130)-Gly-Ser-Pro-Arg-Thr-
Gly-Gln-Ile-Phe-Lys(140)-Gln-Thr-Tyr-Ser-Lys-Phe-Asp-Thr-Asn-Ser(150)-
His-Asn-Asp-Asp-Ala-Leu-Leu-Lys-Asn-Tyr(160)-Gly-Leu-Leu-Tyr-Cys-
Phe-Arg-Lys-Asp-Met(170)-Asp-Lys-Val-Glu-Thr-Phe-Leu-Arg-Ile-Val(180)-
Gln-Cys-Arg-Ser-Val-Glu-Gly-Ser-Cys-Gly(190)-Phe

(Cys53–Cys165, Cys182–Cys189 ジスルフィド結合)

4．分子式及び分子量

分子式：$C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_{7}$　　分子量：約22,125

5．化学名（命名法）	ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）（JAN） Growth hormone human（genetical recombination）（INN）
6．慣用名、別名、略名、記号番号	遺伝子組換えヒト成長ホルモン、r-hGH、JR-8810、JR-401（治験番号）
7．CAS登録番号	CAS-12629-01-5

III．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1)外観･性状

白色の粉末で、臭いはない。

(2)溶解性

該当資料なし

(3)吸湿性

該当資料なし

(4)融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5)酸塩基解離定数

該当資料なし

(6)分配係数

該当資料なし

(7)その他の主な示性値

紫外線吸収スペクトル：波長275nm付近に吸収の極大を示す。
pH：本品2mgに水1mLを加えて溶かした液のpHは8.0～10.0である。
pI：約 4.8(等電点電気泳動法)

2．有効成分の各種条件下における安定性

(1)原体における安定性

試　験		保存条件	保存期間	結　　果
長　期保存試験		2～8℃、暗所	15ヵ月	12ヵ月まで安定であった。15ヵ月時点で脱アミド体含量の増加が認められた。
		－20℃以下、暗所	27ヵ月	27ヵ月まで安定であった。
加速試験		23℃、暗所	6ヵ月	1ヵ月まで安定であった。3ヵ月時点より単量体含量の減少、脱アミド体含量の増加が認められた。
苛酷試験	温度	40℃、暗所	6ヵ月	1ヵ月時点より単量体含量の減少、脱アミド体含量の増加が認められた。
		50℃、暗所		
	光	5000ルクス、約20℃	4ヵ月	

(2)原体溶解液1.6mg/mL(pH7.5)における安定性

苛酷試験	温度	40℃、暗所	28日	7日目の時点より脱アミド体含量の増加、ペプチドマップ不適が認められた。
		50℃、暗所		
	光	5000ルクス、約20℃		7日目の時点より脱アミド体含量の増加が認められた。

3．有効成分の確認試験法

(1)紫外線吸収スペクトル
(2)ポリアクリルアミドゲル電気泳動
(3)免疫化学的試験(オクタロニー法)

4．有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法(サイズ排除高速液体クロマトグラフ法)

Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形

（1）剤形の区別、規格及び性状

製剤名	区別	規　　格	性　　状
注射用1.33mg	用時溶解型注射剤	１バイアル中 ソマトロピン（遺伝子組換え）1.33mg含有	白色無臭の凍結乾燥粉末
注射用8mg		１バイアル中 ソマトロピン（遺伝子組換え）8mg含有	
BC注射用8mg		１筒（カートリッジ）中 ソマトロピン（遺伝子組換え）9mg含有	

（2）溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

製剤名	溶解液	単位／用量	pH	浸透圧比*
注射用1.33mg	日局注射用水	1.33mg／1mL	7.0～8.5	約0.9
注射用8mg	0.9w/v%ベンジルアルコール水	8mg／0.96mL		1.2～1.5
注射用BC8mg		9mg／1.08mL		

*日局生理食塩液に対する比

（3）注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素ガス充填

2．製剤の組成

（1）有効成分（活性成分）の含量
（2）添加物
（3）電解質の濃度
（4）添付溶解液の組成及び容量

製　剤　名			注射用1.33mg	注射用8mg	BC注射用8mg*1
容　　器			バイアル	バイアル	筒（カートリッジ）
製剤成分	有効成分:ソマトロピン（遺伝子組換え）		1.33mg	8mg	9mg*2
	pH調整剤	リン酸水素ナトリウム水和物	2.2mg	2.2mg	2.475mg
		リン酸二水素ナトリウム	0.35mg	0.35mg	0.394mg
		水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
		塩酸	適量	適量	適量
	等張化剤	塩化ナトリウム	1.0mg	1.0mg	1.125mg
	安定剤	アミノ酢酸	―	10.0mg	11.25mg
	賦形剤	D―マンニトール	40.0mg	20.0mg	22.5mg
溶解液	保存剤	ベンジルアルコール	―	8.64mg	9.72mg
	溶解剤	注射用水	1.0mL	適量（添付溶解液として0.96mL）	適量（添付溶解液として1.08mL）

*1：BC注射用8mgは、専用注入器を用いて投与します。
*2：カートリッジに充填されているため、構造上生じるデッドスペースなどによる損失量を考慮し、1mg過量充填されています。

（5）その他

該当しない

3．注射剤の調製法

〈グロウジェクト注射用1.33mg〉

1．アンプル使用の場合

(1)添付の溶解液アンプルは、イージーカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

(2)用時、添付の注射用水1mLを加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。

(3)完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しないこと。

2．添付溶解液の針付き注射器型容器使用の場合

(1)プランジャーロッドを添付溶解液の針付き注射器型容器にねじ込み取り付ける。

(2)針付き注射器型容器のニードルシールド（針カバー）をはずし、バイアルに溶解液をゆっくり加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。

(3)添付溶解液は、残さず全量をバイアルに注入すること。

(4)添付溶解液の針付き注射器型容器の針先には十分注意し、注射には使用しないこと。

(5)完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しないこと。

〈グロウジェクト注射用8mg〉

(1)プランジャーロッドを添付溶解液の針付き注射器型容器にねじ込み取り付ける。

(2)針付き注射器型容器のニードルシールド（針カバー）をはずし、バイアルに溶解液をゆっくり加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。

(3)添付溶解液は、残さず全量をバイアルに注入すること。

(4)添付溶解液の針付き注射器型容器の針先には十分注意し、注射には使用しないこと。

(5)完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しないこと。

〈グロウジェクトBC注射用8mg〉

本剤の使用に際しては、必ず専用注入器の添付文書及び取扱説明書を参照のこと。

(1)本剤を専用注入器に取り付け、ソマトロピンの粉末と溶解液を混合し、静かに円を描くように溶解すること（激しく振とうしないこと）。

(2)完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しないこと。

4．懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5．製剤の各種条件下における安定性

本剤の密封容器保存での安定性は次のとおりである。

〈グロウジェクト注射用1.33mg〉

<table>
<tr><th colspan="2">試　験</th><th>保存条件</th><th>保存期間</th><th>結　　果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長　　期
保存試験</td><td>2〜8℃、暗所</td><td>27ヵ月</td><td>27ヵ月まで安定であった。</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>23℃、暗所</td><td>3ヵ月</td><td>１ヵ月まで安定であった。
２ヵ月時点より脱アミド体含量の増加が認められた。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">苛酷試験</td><td rowspan="2">温度</td><td>40℃、暗所</td><td rowspan="2">6ヵ月</td><td rowspan="3">１ヵ月時点より単量体含量の減少、脱アミド体含量の増加が認められた。</td></tr>
<tr><td>50℃、暗所</td></tr>
<tr><td>光</td><td>5000ルクス、約20℃</td><td>4ヵ月</td></tr>
</table>

〈グロウジェクト注射用8mg〉

<table>
<tr><th colspan="2">試　験</th><th>保存条件</th><th>保存期間</th><th>結　　果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長　　期
保存試験</td><td>2〜8℃、暗所</td><td>39ヵ月</td><td>39ヵ月まで安定であった。</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>23℃、暗所</td><td>6ヵ月</td><td rowspan="2">６ヵ月まで安定であった。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">苛酷試験</td><td rowspan="2">温度</td><td>40℃、暗所</td><td rowspan="3">6ヵ月</td></tr>
<tr><td>50℃、暗所</td><td>３ヵ月時点より脱アミド体含量の増加が認められた。</td></tr>
<tr><td>光</td><td>5000ルクス、約20℃</td><td>６ヵ月まで安定であった。</td></tr>
</table>

〈グロウジェクトBC注射用8mg〉

<table>
<tr><th rowspan="2">試　験</th><th colspan="2">試験方法</th><th rowspan="2">結　　果</th></tr>
<tr><th>保存条件</th><th>保存期間</th></tr>
<tr><td>長　　期
保存試験</td><td>2〜8℃、暗所</td><td>39ヵ月</td><td>39ヵ月まで安定であった。</td></tr>
<tr><td>相対比較試験</td><td colspan="2">23℃、暗所に６ヵ月間保存し、同条件下での高単位バイアル製剤（グロウジェクト注 24 IU）と比較した。</td><td>両製剤の安定性は同等であった。</td></tr>
</table>

6．溶解後の安定性

本剤を添付溶解液で溶解し、密封容器で保存した時の安定性は次のとおりである。

〈グロウジェクト注射用1.33mg〉

保存場所	保存期間	結　　果
2〜8℃、暗所	14日	14日目まで安定であった。
23℃、暗所	14日	４日目まで安定であった。 ７日目の時点より脱アミド体含量の増加が認められた。
30℃、暗所	７日	１日目まで安定であった。 ２日目の時点より脱アミド体含量の増加が認められた。
40℃、暗所	７日	１日目の時点より脱アミド体含量の増加が認められた。

6. 溶解後の安定性（つづき）

〈グロウジェクト注射用8mg〉

保存場所	保存期間	結　　果
2～8℃、暗所	49日	42日目までは安定であった。

〈グロウジェクトBC注射用8mg〉

保存場所	保存期間	結　　果
2～8℃、暗所	49日	42日目までは安定であった。

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1)紫外部吸収スペクトル
(2)ポリアクリルアミドゲル電気泳動

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法（サイズ排除高速液体クロマトグラフ法）

11. 力価

製 剤 名	力　　価
注射用1.33mg	表示された mg たん白質の 95～110%を含有する。
注射用8mg	表示された mg たん白質の 95～113%を含有する。
BC注射用8mg	

12. 混入する可能性のある夾雑物

r-hGHの脱アミド体及び重合体

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

注射用8mgの針付き注射器型容器の針カバーについて
「この製品は天然ゴムを使用しています。天然ゴムは、かゆみ、発赤、蕁麻疹、むくみ、発熱、呼吸困難、喘息様症状、血圧低下、ショックなどのアレルギー性症状をまれに起こすことがあります。
このような症状を起こした場合には、直ちに使用を中止し、医師に相談してください。」

14. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

（1）効能・効果

骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長
成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

（2）効能・効果に関連する使用上の注意

１．下垂体性小人症
本剤の下垂体性小人症（成長ホルモン分泌不全性低身長症）の適用は、厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班、成長ホルモン分泌不全性低身長症診断の手引きの診断の基準確実例とすること。

２．ターナー症候群における低身長
1)ターナー症候群における低身長への適用基準
染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、身長が標準身長の－2.0SD以下又は年間の成長速度が２年以上にわたって標準値の－1.5SD以下である場合。

2)ターナー症候群における低身長の治療継続基準
１年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
（1）成長速度≧4cm/年
（2）治療中１年間の成長速度と、投与前１年間の成長速度の差が、1.0cm/年以上の場合。
（3）治療２年目以降で、治療中１年間の成長速度が下記の場合
２年目　　≧　2cm/年
３年目以降　≧　1cm/年

ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。

３．成人成長ホルモン分泌不全症
本剤の成人成長ホルモン分泌不全症への適用は、(1)小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者(小児期発症型)、もしくは(2)成人期発症型では頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、厚生労働省難治性疾患克服研究事業　間脳下垂体機能障害調査研究班の「成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」において重症と診断された患者とすること。

重症成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準
1)小児期発症：2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値がすべて3ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下)であること。ただし、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴、または周産期異常があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が3ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下)であること。小児期に成長ホルモン分泌不全症と診断されたものでも、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行い、成長ホルモン分泌不全症であることを確認すること。

2)成人期発症型：成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモン(あるいは成長ホルモン単独)の分泌低下がある患者で、かつ1種類(成長ホルモンの単独欠損の患者では2種類)の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が3ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下)であること。

(2)効能・効果に関連する使用上の注意（つづき）

ただし、遺伝子組換え型の成長ホルモンを標準品とした場合は、血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が1.8ng/mL以下(GHRP-2 負荷試験では9ng/mL以下)であること。

［成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値］

成長ホルモン分泌刺激物質	ヒト成長ホルモン標準品	
	遺伝子組換え	下垂体抽出
インスリン、アルギニン、グルカゴン	1.8ng/mL以下	3ng/mL以下
GHRP-2	9ng/mL以下	15ng/mL以下

2．用法及び用量

(1)用法・用量

1．下垂体性小人症
通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.175mgを2～4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6～7回に分けて皮下に注射する。

2．ターナー症候群における低身長
通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35mgを2～4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6～7回に分けて皮下に注射する。

3．成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)
通常開始用量として、1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.021mgを6～7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、1週間に6～7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-Ⅰ(IGF-Ⅰ)濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1mgを超えないこと。

(2)用法・用量に関連する使用上の注意

1．ターナー症候群における低身長
ターナー症候群における低身長患者に投与する場合には、経口ブドウ糖負荷試験等の定期的な検査により、耐糖能の観察を十分に行うこと。

2．成人成長ホルモン分泌不全症
1)本剤の投与量は、血清IGF-Ⅰ濃度を参照して調整すること。血清IGF-Ⅰ濃度は投与開始後24週目までは4週間に1回、それ以降は12週から24週に1回の測定を目安とすること。また、副作用の発現等の際は、適宜、血清IGF-Ⅰ濃度を測定し、本剤の減量、投与中止等適切な処置をとること。
2)加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清IGF-Ⅰ濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清IGF-Ⅰ濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。

3．臨床成績

(1)臨床データパッケージ

成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

試験区分	デザイン 対象の選択	有効性	安全性
第Ⅱ相	多施設共同 無作為割付 二重盲検平行群間比較試験 プラセボ対照	○	○
第Ⅲ相	多施設共同 オープン試験 無対照	○	○

○：評価資料

(2)臨床効果

1）下垂体性小人症

①臨床効果（有効率）

ア）グロウジェクト注4IU[1]

下垂体性小人症患者（評価対象51例）に本剤0.5IU（0.175mgに相当）/kg/週を12ヵ月間投与した臨床試験において、96.1%（49/51例）が成長科学協会の治療継続基準を満たす成長速度を示した。

年間成長速度　（cm/年、Mean±SD）

		例数	成長速度	⊿成長速度	有効率*		
新規例	皮下注	22	8.65±1.99	4.54±2.20	90.9%（20/22）	93.8%（30/32）	96.1%（49/51）
	筋　注	10	7.96±1.35	5.81±1.09	100%（10/10）		
切替例	皮下注	14	6.36±0.85	0.47±2.50	100%（14/14）	100%（19/19）	
	筋　注	5	5.85±0.97	0.63±1.93	100%（5/5）		

*成長科学協会の治療継続基準を満たす成長速度を示した症例を有効と判定した。

下垂体性小人症の治療継続基準（成長科学協会）

治療期間＼判定基準	治療継続基準		
	成長速度*	⊿成長速度**	備　　考
1年以内	≧6.0cm/年	≧2.0cm/年	いずれかを満たすこと
2年目	≧2.0cm/年	規定なし	骨年齢 男子：17歳未満 女子：15歳未満 重篤な副作用のないこと
3年目	≧2.0cm/年		
4年目	≧1.8cm/年		
5年目	≧1.4cm/年		
6年目	≧1.2cm/年		
7年目以降	≧1.0cm/年		

*成長速度＝投与期間中の身長の伸び÷投与期間（日）×365，単位；cm/年

**⊿成長速度＝投与期間中の成長速度－投与前の成長速度，単位；cm/年

イ）グロウジェクト注24IU[2]

下垂体性小人症患者（評価対象45例）に本剤0.5IU（0.175mgに相当）/kg/週を6ヵ月間皮下投与した臨床試験において、91.1%（41/45例）が有効であった。

年間成長速度

	例数	成長速度（cm/年、Mean±SD）			有効率**	
		投与開始時	切替時	6ヵ月時*		
新規例	28	4.7±1.0		8.7±2.7	96.4%（27/28）	91.1%（41/45）
切替例	17	5.2±1.4	7.0±1.6	6.7±1.4	82.4%（14/17）	

*本剤投与6ヵ月の身長の伸びを年間成長速度に換算した。

**下表の有効性評価基準a, b, cのいずれか1つを満たすものを有効と判定した。

3．臨床成績
（2）臨床効果（つづき）

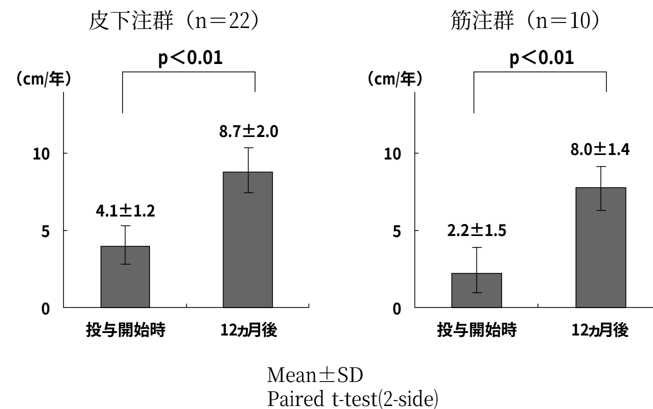
有効性評価基準

新規例	a. 投与期間中の成長速度（cm/年）≧6.0cm/年
	b. 投与期間中の成長速度と投与前１年間の成長速度の差（cm/年）≧2.0cm/年
切替例	c. 投与期間中の暦年齢相当成長速度SDS＞未治療時１年間の暦年齢相当成長速度SDS

②身長の伸び（成長速度）

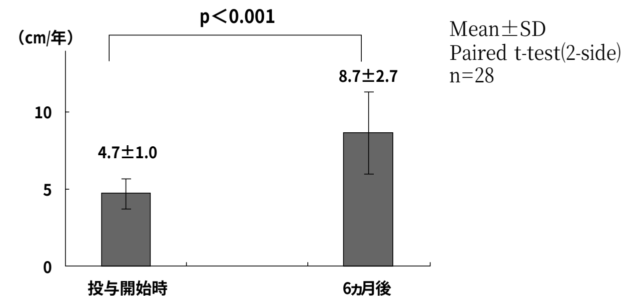
ア）グロウジェクト注4IU[1)]

下垂体性小人症患者（新規例32例：皮下注22例、筋注10例）に本剤0.5IU（0.175mgに相当）/kg/週を12ヵ月間投与したときの成長速度（cm/年）を比較したところ、いずれの投与群も有意な成長速度の増加が認められた。

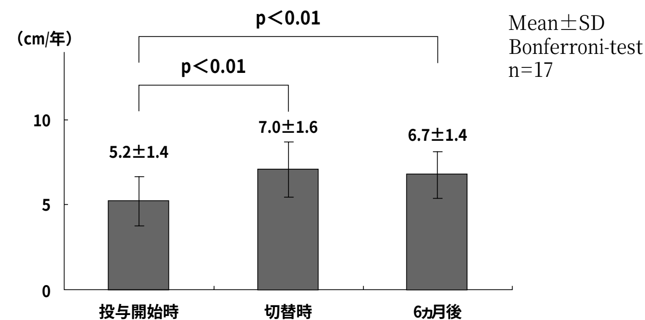


イ）グロウジェクト注24IU[2)]

下垂体性小人症患者（新規例：28例）に、本剤0.5IU（0.175mgに相当）/kg/週を６ヵ月間皮下投与したときの成長速度（cm/年）は、投与開始時に比し有意な増加を示した（p＜0.001）。



他の成長ホルモン製剤からの切替例（17例）においても、切替時と比較して同等の成長速度を示した。



(2)臨床効果(つづき)

2）ターナー症候群における低身長

①臨床効果（有効率）[3)]

ターナー症候群患者(98例)にグロウジェクト注4IUを0.5IU(0.175mgに相当)あるいは1.0IU(0.35mgに相当)/kg/週を24ヵ月間投与した臨床試験において、12ヵ月後97.5%(78/80)、24ヵ月後100%(72/72)が成長科学協会の治療継続基準を満たす成長速度を示した。

年間成長速度　Mean±SD

		例数	成長速度(cm/年)	⊿成長速度*	有効率**
0.5IU投与群	12ヵ月	33	5.5±1.1	1.7±1.5	94.4%(34/36)
	24ヵ月		4.4±1.2	0.6±1.6	100%(33/33)
1.0IU投与群	12ヵ月	39	7.2±1.5	3.1±2.0	100%(44/44)
	24ヵ月		5.3±1.1	1.2±1.9	100%(39/39)

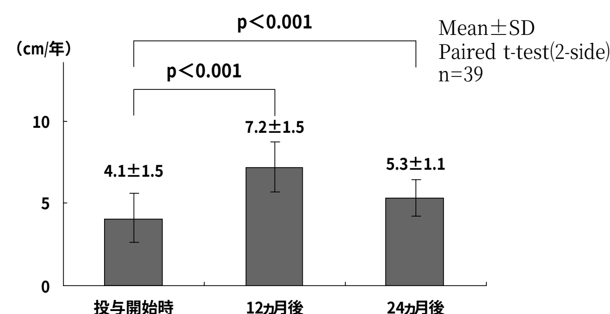
*社内資料（⊿成長速度：対投与前成長速度）
**成長科学協会のターナー症候群治療継続基準を満たす成長速度を示した症例を有効と判定した。

ターナー症候群の治療継続基準（成長科学協会）

判定基準 / 治療期間	成長速度	⊿成長速度
1年以内	≧4cm/年	≧1cm/年
2年目	≧2cm/年	規定なし

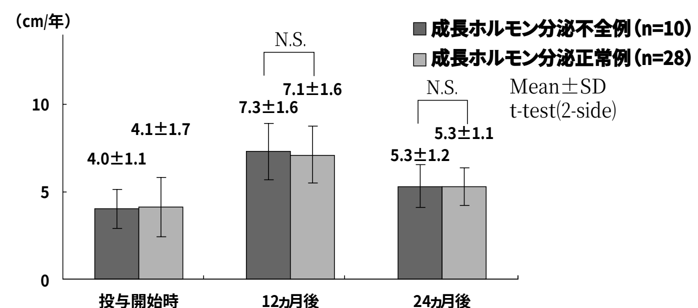
②身長の伸び（成長速度）[4)]

ターナー症候群を対象とした臨床試験(1.0IU(0.35mgに相当)/kg/週)において24ヵ月間治療した39例について年間成長速度を下図に示した。



③成長ホルモン分泌不全の有無による成長促進効果[4)]

成長ホルモン分泌不全の有無による成長速度の比較を行った。1.0IU(0.35mgに相当)投与群において、投与12ヵ月後、24ヵ月後とも成長ホルモン分泌の有無による差は認められなかった。



(2)臨床効果(つづき)

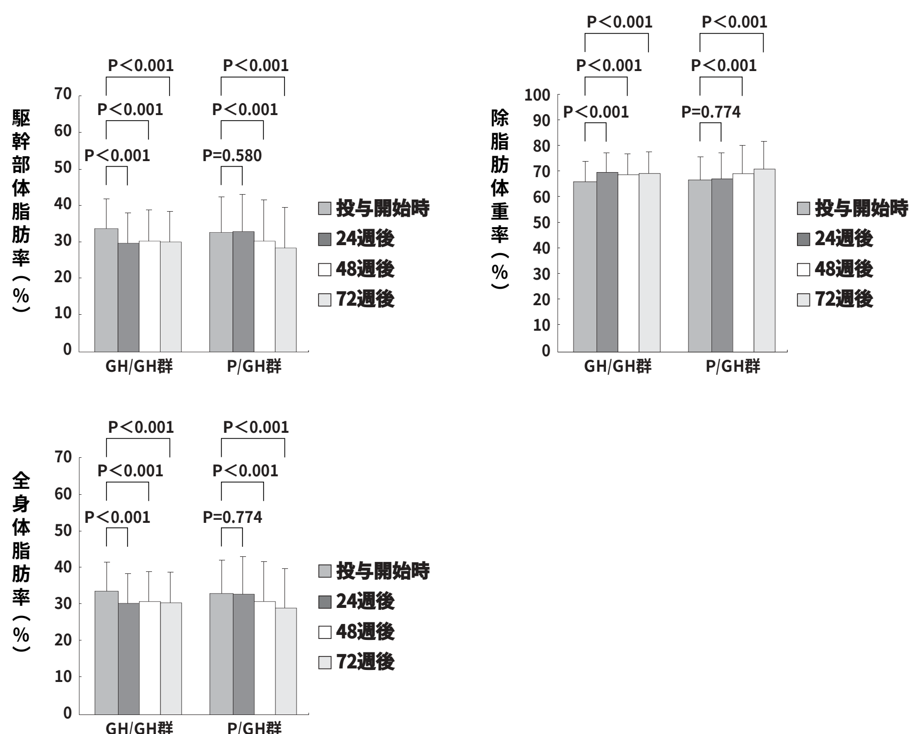
3）成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)

①A202試験[35)]

対象はP17に記載のA201試験に参加したAGHDの患者であり、用法・用量は一旦初期用量である0.003mg/kg/日に減量し、8週間維持した後、患者の血清IGF-Ⅰ濃度が同性・同年齢の基準範囲(−1.96SD〜＋1.96SD)に収まるように適宜増減することとした。A202試験の投与期間は48週間とした。

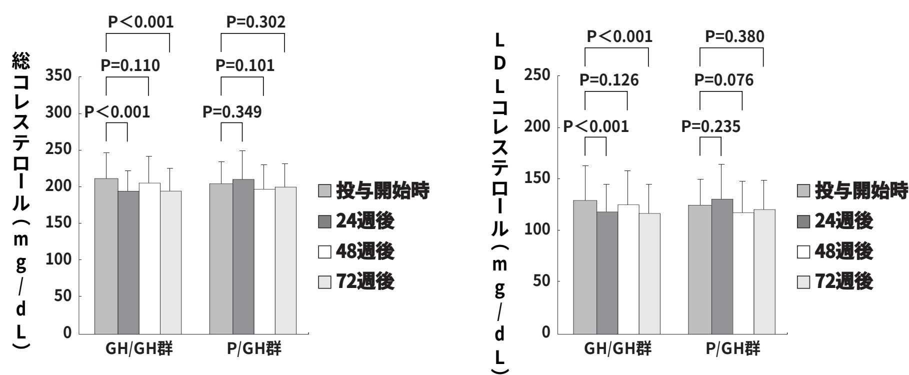
ア．体組成(特に内臓脂肪)

投与開始時、24週後、48週後及び72週後の成長ホルモンを24週まで投与した後さらに成長ホルモンを投与した群(GH/GH群)及び24週までプラセボを投与した後成長ホルモンを投与した群(P/GH群)についての躯幹部体脂肪率(%)、除脂肪体重率(%)及び全身体脂肪率(%)を以下に示した。本剤の投与により躯幹部体脂肪率、除脂肪体重率及び全身体脂肪率は有意に改善した。



イ．脂質関連マーカー

GH/GH群及びP/GH群についての総コレステロール(mg/dL)及びLDL-コレステロール(mg/dL)を以下に示した。本剤の投与24週後及び72週後に、総コレステロール及びLDL-コレステロールは有意に減少した。

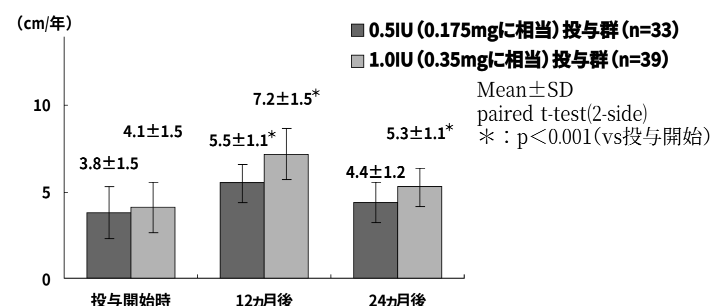


(3)臨床薬理試験

忍容性試験
単回投与試験[5)]
健常成人男子８名（平均体重65.6kg）に皮下及び筋肉内に２週間間隔のCross-over法により１人当たりグロウジェクト注4IUを10IU（3.5mgに相当）を単回投与し、その安全性と血中動態を検討した結果を以下に示した。
①本剤投与による体温、脈拍及び血圧の変化は認められなかった。
②本剤投与による自覚的、他覚的副作用は認められなかった。
③本剤投与後の血中hGH濃度の推移は、皮下注及び筋注のいずれの場合も同等であると判断された。
④抗hGH抗体を本剤投与10～14日後に測定したが抗体産生は認められなかった。
⑤その他の臨床検査値には特記すべき変動は認められなかった。
注）本剤の下垂体性小人症に対し承認されている用法・用量は0.175mg/kg/週（週2～4回筋注又は週6～7回皮下注）であり、ターナー症候群に対し承認されている用法・用量は0.35mg/kg/週（週2～4回筋注又は週6～7回皮下注）である。

(4)探索的試験

用量反応探索試験
1)下垂体性小人症
該当資料なし
2)ターナー症候群における低身長[4)]
ターナー症候群と診断された二次性徴発現のない症例において、グロウジェクト注4IUを0.5IU(0.175mgに相当)/kg/週投与群(33例)と1.0IU(0.35mgに相当)/kg/週投与群(39例)の２群に分け、24ヵ月間の成長促進効果を調査した結果、投与12ヵ月後では両群とも投与開始時に比べ有意な増加(p＜0.001、paired t-test(2-side))が認められた。投与24ヵ月後の成長速度は両群とも12ヵ月後に比べ低下する傾向がみられたが、1.0IU投与群では24ヵ月後においても有意な増加(p＜0.001、paired t-test(2-side))が認められた。



また、投与24ヵ月後の身長SDS*は、1.0IU投与群の方が0.5IU投与群に比して有意な改善が認められた。

	投与開始時	24ヵ月後
0.5IU投与群	−3.79±1.14	−3.47±1.06
1.0IU投与群	−3.75±0.96	−2.86±1.04**

Mean±SD

*身長SDS＝{(患者の身長) −(暦年齢の標準身長)} ／［標準身長の標準偏差値］
**p＜0.001；paired t-test (2-side)［対投与開始時］

(4)探索的試験（つづき）

3)成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）
該当資料なし

(5)検証的試験

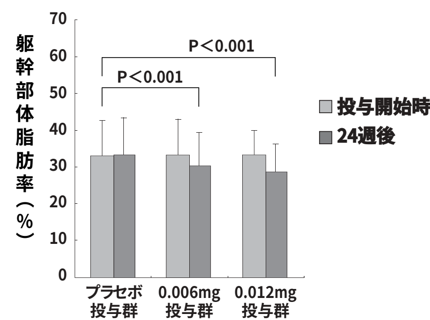
1)無作為化平行用量反応試験
①下垂体性小人症
該当資料なし
②ターナー症候群における低身長
該当資料なし
③成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

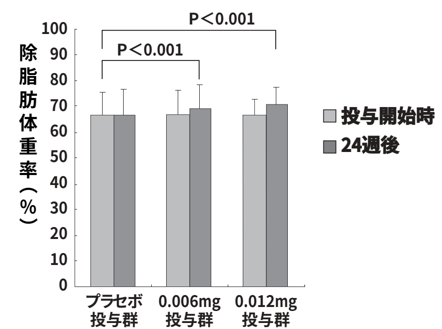
A201試験[36)]

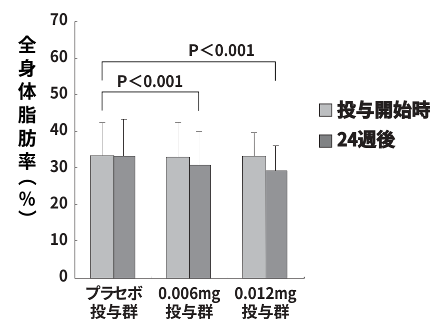
対象は18歳以上64歳未満のAGHD患者で、GH分泌刺激試験におけるGH頂値が3mg未満（リコンビナント標準品を用いた場合は1.8mg/ml未満）の者とした。投与群として0.012mg投与群、0.006mｇ投与群、プラセボ投与群の3群を設定した。用法・用量はコンセンサスガイドラインを参考に、0.003mg/kg/日の低用量から開始し、4週後と12週後に強制的に倍量に増量し、それ以後24週後まで維持することとした。0.006mｇ投与群についても同様に強制的に増量するが、12週以降は前述の1/2量のみ注入される注射器を用いることにより、体内に投与される量としては0.006mg/kg/日となるようにした。

ア．体組成（特に内臓脂肪）

投与開始時と24週後のプラセボ投与群、0.006mg投与群および0.012mg投与群についての躯幹部体脂肪率(%)、除脂肪体重率(%)及び全身体脂肪率(%)を以下に示した。本剤の投与により躯幹部体脂肪率、除脂肪体重率及び全身体脂肪率は有意に改善した。

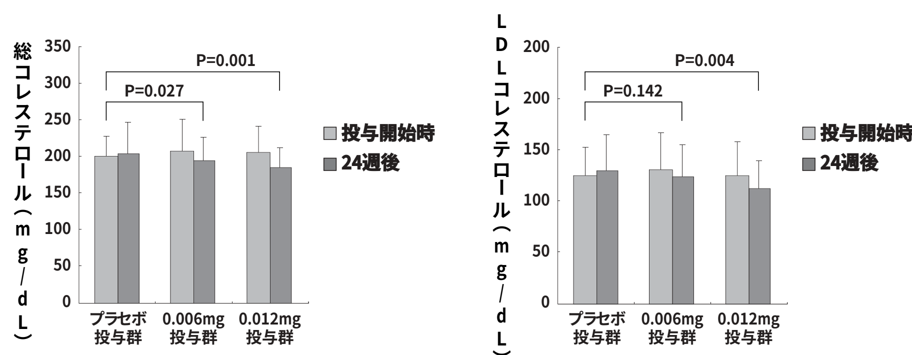






(5)検証的試験
（つづき）

イ．脂質関連マーカー
投与開始時と24週後のプラセボ投与群、0.006mg投与群および0.012mg投与群についての総コレステロール(mg/dL)及びLDL-コレステロール(mg/dL)を以下に示した。本剤の投与（0.006mg投与群及び0.012mg投与群）において総コレステロールは有意に減少した。また、本剤の投与(0.012mg投与群)においてLDL-コレステロールは有意に減少した。



2)比較試験
該当資料なし
3)安全性試験
該当資料なし
4)患者・病態別試験
該当資料なし

(6)治療的使用

1)使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験
①下垂体性小人症
ア．使用成績調査
1993年８月から1998年９月までの５年間にわたり、グロウジェクト注1.33mg(4IU)の市販後調査を行い、61施設から456例が収集された。
・安全性
安全性については456例を解析対象とした。臨床検査値異常を含む副作用発現症例率は3.5%(16/456例)であり、承認時までの調査の副作用発現症例率27.8%（32/115例）注）より低かった。主な副作用は血清AST(GOT)・ALT(GPT)上昇、尿蛋白陽性等であった。一方、承認時までの調査における主な副作用は、血清遊離脂肪酸上昇、ALP上昇、血清無機リン上昇等であった。
（P.32「表　下垂体性小人症　副作用等の発現状況一覧表」参照）
注）グロウジェクト注4IU及び24IUの臨床試験の結果をまとめた。

・有効性
有効性については428例が解析対象とされた。投与年数(1～5年)ごとに成長科学協会のヒト成長ホルモン治療継続判定基準を参照のうえ、担当医により「有効」とされた例を有効例として求めた有効率は、投与１年目が98.7%(391/396例)であり、承認時までの調査の有効率は96.1%(49/51例)であった。また、投与２年目の有効率は98.7%(299/303例)、投与３年目は100%(196/196例)、投与４年目は100%(95/95例)、投与５年目は97.9%(47/48例)であった。なお、承認時における有効性の評価は１年投与のみのデータでしか行われていない。

(6)治療的使用
（つづき）

イ．特別調査
該当資料なし

ウ．市販後臨床試験
該当資料なし

②ターナー症候群
ア．使用成績調査
1999年12月から2000年10月までの約11ヵ月にわたり、グロウジェクト注1.33mg(4IU)、グロウジェクト注8mg、グロウジェクトBC8mgの市販後調査を行い、51施設から159例が収集された。

・安全性
安全性については159例を解析対象とした。臨床検査値異常を含む副作用発現症例率は6.9%(11/159例)であり、承認時までの調査の副作用発現症例率17.5%(17/97例)より低かった。主な副作用は血尿、蛋白尿、耐糖能異常等であった。一方、承認時までの調査における主な副作用は、耐糖能異常等であった。
（P.33「表　ターナー症候群　副作用等の発現状況一覧表」参照）

・有効性
有効性については154例を解析対象とした。調査期間は約11ヵ月であり、成長ホルモンの効果を評価するにあたり非常に短期間であったため、年間の成長率を求めることができず、本剤投与期間中の伸びを１年間の伸びに換算し年間成長率を求め評価した。成長科学協会のヒト成長ホルモン治療継続判定基準を参照のうえ求めた有効率は90.2%(139/154例)であり、承認時までの調査の有効率は97.5%(78/80例)[注)]であった。なお、本剤を６ヵ月以上投与した場合の有効率は92.7%(102/110例)であった。

注）グロウジェクト注4IUを12ヵ月間投与した臨床試験の結果。

イ．特別調査
該当資料なし

ウ．市販後臨床試験
該当資料なし

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当資料なし

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

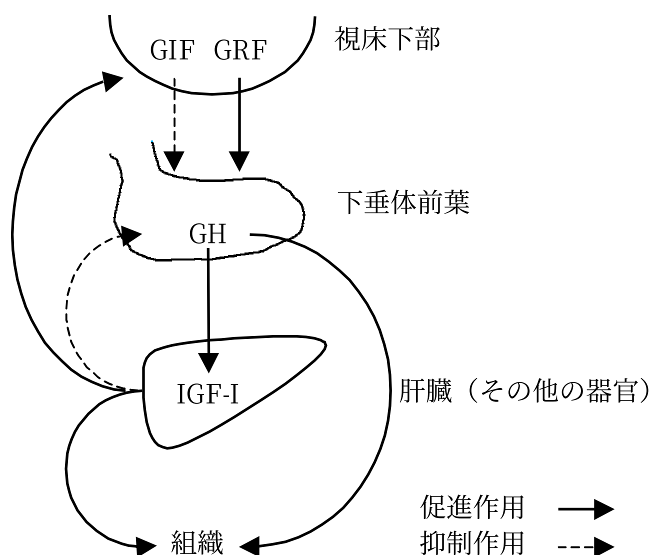
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ソマトレム（遺伝子組換え）

2．薬理作用

(1)作用部位･作用機序

成長ホルモン(GH)は下垂体前葉で産生され、貯蔵されているが、視床下部から分泌される成長ホルモン放出因子(GRF)の刺激により放出され、肝臓に存在するGHレセプターと結合してソマトメジンC(IGF-I)を産生する。このソマトメジンC及びGHが軟骨細胞に作用して骨格の成長をもたらす。視床下部からは、GHの分泌量を抑制するソマトスタチン(GIF)も分泌され、GHの分泌量が調節されている。（下図参照）



(2)薬効を裏付ける試験成績

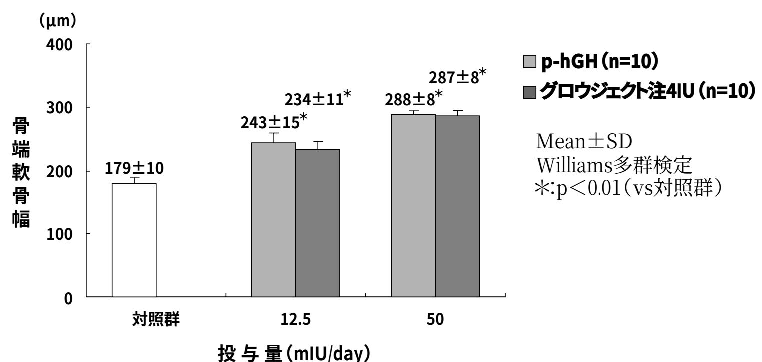
成長促進作用

1）軟骨増大作用[6)]

下垂体摘出ラットにおける頸骨骨端軟骨においてp-hGH(下垂体由来ヒト成長ホルモン)と同等の軟骨増大作用を示した。

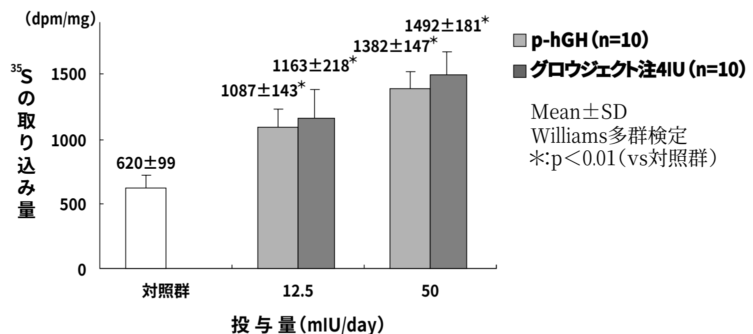
〈試験方法〉

下垂体摘出ラット(６週齢)を１群10匹とし、グロウジェクト注4IU及びp-hGHの各12.5、50mIU/dayを皮下に１日１回４日間投与した。また、対照群には生理食塩液を用いた。

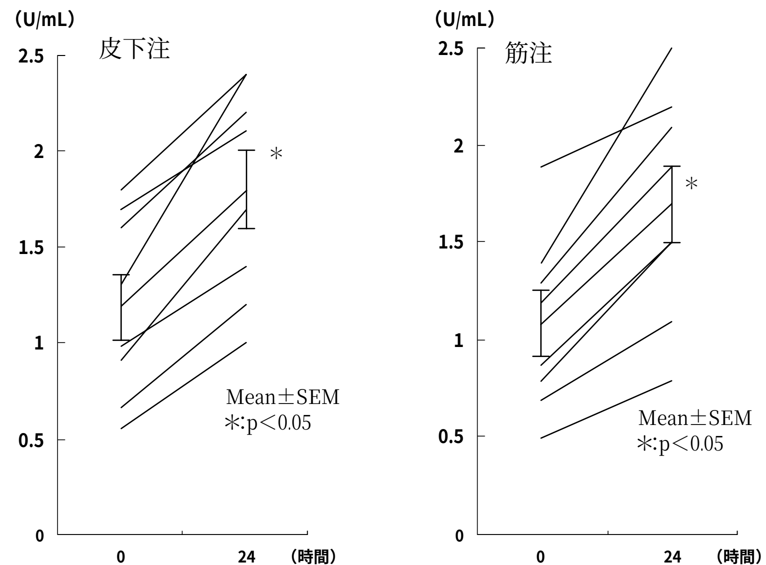


(2)薬効を裏付ける試験成績(つづき)

2) 軟骨基質合成促進作用[6)]
下垂体摘出ラットの頸骨骨端軟骨においてp-hGHと同程度に軟骨への^{35}S取り込みを増大させた。
〈試験方法〉
下垂体摘出ラット(6週齢)を1群10匹とし、グロウジェクト注4IU及びp-hGHの各12.5、50mIU/dayをラットの皮下に1日1回4日間投与した。また、対照群には生理食塩液を用いた。

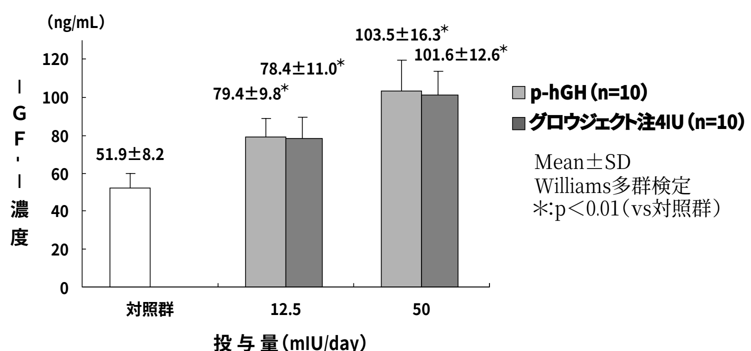


3) IGF-I増加作用
①健常成人においてIGF-Iの有意義な上昇がみられた。[5)]
〈試験方法〉
健常成人男子8名にグロウジェクト注4IUを皮下及び筋肉内に2週間間隔のCross-over法により1人当たり10IU(3.5mgに相当)単回投与し、投与前及び24時間後のIGF-I値を測定した。

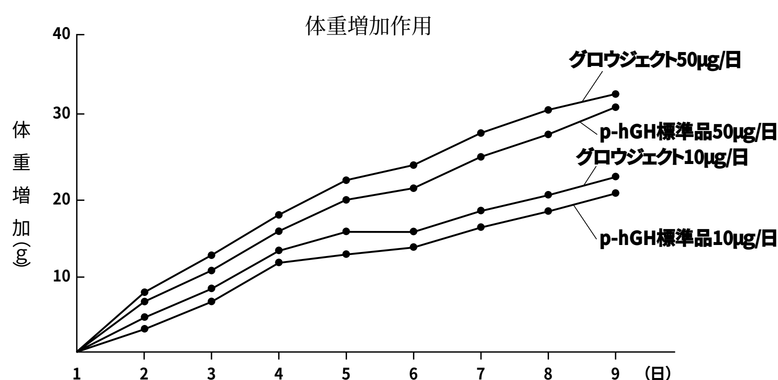


(2)薬効を裏付ける試験成績(つづき)

②下垂体摘出ラットにおいてp-hGHと同程度のIGF-I増加作用を示した。[7)]
〈試験方法〉
下垂体摘出ラット(6週齢)を1群10匹とし、グロウジェクト注4IU及びp-hGHの各12.5、50mIU/dayをラットの皮下に1日1回4日間投与した。また、対照群には生理食塩液を用いた。



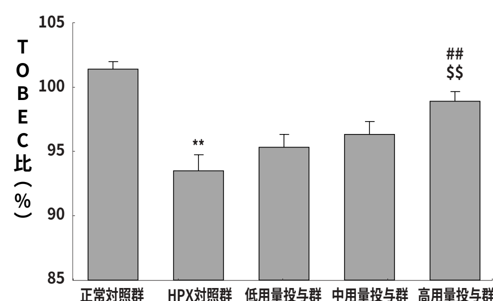
4)体重増加作用(骨成長促進作用+蛋白同化作用)[8)]
下垂体摘出ラットにおいて、p-hGH国際標準品(2.59IU/mg)の1.15倍の体重増加作用(2.97IU/mg)を示した。



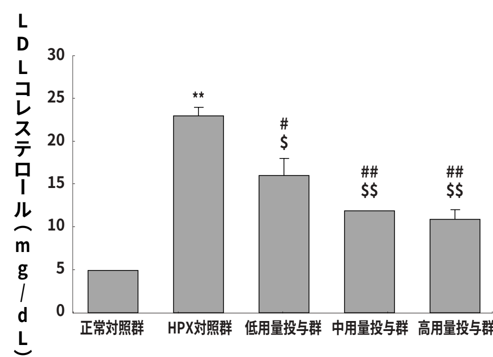
5)成長ホルモンレセプターへの結合親和性[9)]
妊娠ウサギ肝臓レセプターに対してp-hGHと同等の結合親和性を示した。

6)体組成及び脂質代謝改善作用[37)]
①下垂体摘出成熟ラットにおける体組成変化及び脂質代謝異常に対する改善作用
HPX成熟ラットに対して本剤の原薬であるソマトロピン原体-JCR(以下JR8810)を単独投与した場合の効果を検討した。HPX成熟ラットでは、正常ラットと比較して除脂肪体重の指標であるTOBEC(Total Body Electrical Conductivity)比の減少、血清LDL-コレステロールの上昇及びHDL-コレステロールの低下が認められ、AGHDモデルとして適切であることを確認した。このHPX成熟ラットに対し、JR-8810を18週齢時より14日間、0.05、0.15及び0.5mg/kg/日の用量で反復皮下投与し、投与最終日の翌日にTOBEC比の測定及び脂質代謝に関わる項目を中心とした血液生化学的検査を行った。その結果、HPX成熟ラットで認められたTOBEC比の減少及び血清LDL-コレステロールの上昇がJR-8810投与により用量依存的に改善された。以上より、HPX成熟ラットの体組成変化及び脂質代謝異常に対するJR-8810の改善効果が示され、AGHD患者に対しGH補充療法が有効であることが示唆された。

(2)薬効を裏付ける試験成績(つづき)

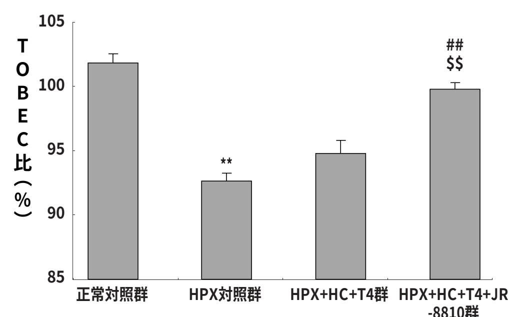


最終投与翌日のTOBEC比
データはラット8匹の平均値±標準誤差を示す。
* * :p<0.01 (vs 正常対照群、Student t test)
##:p<0.01 (vs HPX対照群、Dunnett test)
\$\$:p<0.01 (vs HPX対照群、Williams test)

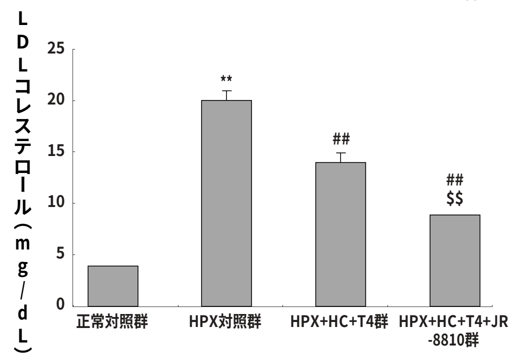


最終投与翌日の血清LDL-コレステロール濃度
データはラット8匹の平均値±標準誤差を示す。
**:p<0.01 (vs 正常対照群、Welch t test)
:p<0.05、##:p<0.01
(vs HPX対照群、Dunnett test or Steel test)
\$:p<0.05、\$\$:p<0.01
(vs HPX対照群、Williams test or Shirley-Williams test)

②下垂体摘出成熟ラットにおける体組成変化及び脂質代謝異常に対する改善作用(副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン及びJR-8810併用投与)
副腎皮質ホルモン及び甲状腺ホルモンを補充したうえでJR-8810を0.5mg/kg/日の用量で14日間反復皮下投与し、HPX成熟ラットでみられる体組成変化及び血中脂質パラメータの変化に対する改善効果を検討した。その結果、TOBEC比及び血清LDL-コレステロールの変化が正常ラットのレベルまで改善された。以上より、副腎皮質ホルモン及び甲状腺ホルモン補充を行っているAGHD患者に対しGH補充療法が有効であることが示唆された。



最終投与翌日のTOBEC比
データはラット8匹または7匹注)の平均値±標準誤差を示す。
注)HPX対照群の1匹が投与8日目に過麻酔により死亡した為、HPX対照群のみ7匹の平均値±標準誤差を示す。
* * :p<0.01 (vs 正常対照群、Student t test)
##:p<0.01 (vs HPX対照群、Tukey test)
\$\$:p<0.01 (vs HPX+HC+T4群、Tukey test)



最終投与翌日の血清LDL-コレステロール濃度
データはラット8匹または7匹注)の平均値±標準誤差を示す。
注)HPX対照群の1匹が投与8日目に過麻酔で死亡した為、HPX対照群のみ7匹の平均値±標準誤差を示す。
* * :p<0.01 (vs 正常対照群、Welch t test)
##:p<0.01 (vs HPX対照群、Tukey test)
\$\$:p<0.01 (vs HPX+HC+T4群、Tukey test)

(3)作用発現時間・接続時間

該当資料なし

Ⅶ．薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

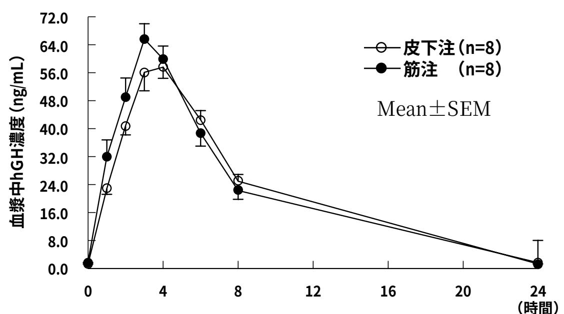
(2)最高血中濃度到達時間（Tmax）

皮下注射時　　3.6時間
筋肉内注射時　3.3時間
（下記(3)臨床試験で確認された血中濃度参照）

(3)臨床試験で確認された血中濃度

1)単回投与時の血中濃度[5)]

健常成人男子８名においてグロウジェクト注4IUを皮下注射あるいは筋肉内注射（各々10IU（3.5mgに相当）を単回投与）した時の血中動態を交叉試験法（Cross-over法）により比較した。血中濃度はラジオイムノアッセイにより測定した。本剤投与後の最高血中濃度は、皮下注射では61.4±14.0ng/mL（3.6時間後）、筋肉内注射では67.6±13.1ng/mL（3.3時間後）であり、24時間後には両投与経路とも投与前値となり、両投与経路間の最高血中濃度（Cmax）及び血中濃度曲線下面積（AUC）は同等であった。

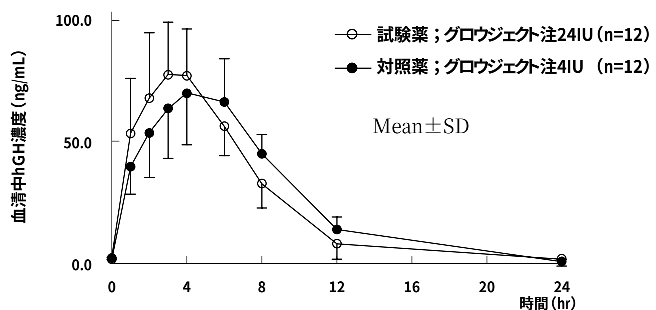


	皮下注射	筋肉内注射
Cmax（ng/mL）	61.4±14.0	67.6±13.1
Tmax（hr）	3.6±0.5	3.3±0.7
AUC（ng/mL･hr）	526.6±80.2	524.8±94.2
$T_{1/2}$（hr）	8.6±0.9	8.4±1.4

Mean±SD

2)生物学的同等性試験[10)]

健常成人男子12名を対象に、グロウジェクト注4IUあるいはグロウジェクト注 24 IUを各々８IU（2.8mgに相当）を単回皮下投与し、Cross-over法にて血中動態を比較検討した。その結果、両製剤は生物学的に同等であった。



	注24IU	注4IU
Cmax（ng/mL）	83.7±20.9	72.7±19.8
Tmax（hr）	3.7±1.3	4.9±1.4
AUC（ng/mL･hr）	608.7±127.3	644.7±114.8
MRT（hr）	3.7±1.4	3.5±0.7

Mean±SD

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

『Ⅷ.安全性(使用上の注意)に関する項目　7.相互作用』の項目を参照のこと

(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2．薬物速度論的パラメータ

(1)コンパーメントモデル

該当資料なし

(2)吸収速度定数

健常成人男子８名における10IU(3.5mgに相当)単回投与試験[5)]
皮下注射時　：K_1＝0.693 (hr^{-1})
筋肉内注射時：K_1＝0.666 (hr^{-1})

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4)消失速度定数

健常成人男子８名における10IU(3.5mgに相当)単回投与試験[5)]
皮下注射時　：K_2＝0.199 (hr^{-1})
筋肉内注射時：K_2＝0.184 (hr^{-1})

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

3．吸収

該当しない

4．分布

(1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁中への移行性

該当資料なし

(4)随液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

〈参考〉
^{125}I標識r-hGHをSD系ラットに皮下投与した時の全身オートラジオグラフィーの結果から、皮下投与後２時間目では放射能分布はほぼ全身にみられたが、甲状腺、腎臓、肝臓などの主要器官や消化管内容物、皮膚などに高い放射能がみられた。24時間目以降では甲状腺、皮膚、腎臓及び消化管内容物に放射能が認められる程度であった。[11)]

5．代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2)代謝に関する酵素（CYP450等）の分子種	該当資料なし
(3)初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4)代謝物の活性の有無及び比率	該当資料なし
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし

6．排泄

(1)排泄部位及び経路 (2)排泄率 (3)排泄速度	〈参考〉 ^{125}I標識したr-hGHをSD系ラットに皮下投与したところ、72時間以内に投与放射能の90%以上が尿中に排泄され、尿中排泄が主であった。 この尿中に排泄された総放射能の約84%が酸可溶性のため、尿中には主として遊離の^{125}Iあるいは低分子の代謝物が排泄されることが推察された。[11)]

7．透析等による除去率

(1)腹膜透析	該当資料なし
(2)血液透析	該当資料なし
(3)直接血液灌流	該当資料なし

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目

1．警告内容とその理由	該当しない
2．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	禁忌（次の患者には投与しないこと） 1. 糖尿病の患者［成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。］ 2. 悪性腫瘍のある患者［成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。］ 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。］
3．効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。
4．用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。
5．慎重投与内容とその理由	慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1）脳腫瘍（頭蓋咽頭腫、松果体腫、下垂体腺腫等）による下垂体性小人症及び成人成長ホルモン分泌不全症の患者［成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い慎重に投与すること。］ 2）心疾患、腎疾患のある患者［ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。］

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

○成人成長ホルモン分泌不全症

1)成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内臨床試験において本剤の治療中に脳腫瘍が再発したとの報告があるため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。

2)本剤の投与中は、血清IGF-Ⅰ濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。

3)本剤の投与により血糖値、HbA_{1C}の上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA_{1C}あるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。

4)本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。

5)本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で治療を行うこと。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。

8．副作用

(1)副作用の概要

○下垂体性小人症

承認時までの調査及び市販後の使用成績調査における総症例571例中48例(8.4%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が110件報告された。その主なものは、血清無機リン上昇10例(1.75%)、血清遊離脂肪酸上昇10例(1.75%)、血清ALT(GPT)上昇９例(1.58%)、血清AST(GOT)上昇８例(1.40%)、好酸球増多７例(1.23%)等であった。(グロウジェクト注 1.33mg再審査終了時)

○ターナー症候群における低身長

承認時までの調査及び市販後の使用成績調査における総症例256例中28例(10.9%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が42件報告された。その主なものは、耐糖能異常６例(2.34%)、血尿６例(2.34%)、血清ALT（GPT）上昇４例(1.56%)、血清AST(GOT)上昇４例(1.56%)、蛋白尿４例(1.56%) 等であった。(再審査終了時)

○成人成長ホルモン分泌不全症

申請時までの臨床試験における安全性評価対象例94例中52例（55.3%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が231件報告された。その主なものは、関節痛10例(10.6%)、血清ALT(GPT) 上昇9例(9.6%)、血清AST(GOT)上昇8例(8.5%)、浮腫8例(8.5%)、好酸球増多6例(6.4%)、トリグリセライド上昇5例(5.3%)、めまい5例(5.3%)等であった。

(2)重大な副作用と初期症状

(1)重大な副作用

1)けいれん(頻度不明)：けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2)甲状腺機能亢進症(頻度不明)：甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3)ネフローゼ症候群(頻度不明)：ネフローゼ症候群(浮腫、尿蛋白、低蛋白血症)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

4)糖尿病(頻度不明)：耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8．副作用
(3)その他の副作用

(2)その他の副作用
次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

〈骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症、
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長〉

	0.2%以上	0.2%未満
過敏症★1		全身瘙痒、発疹(蕁麻疹、紅斑等)
内分泌	甲状腺機能低下症★2 耐糖能低下	
筋・骨格系		有痛性外脛骨、exostosis、大腿骨骨頭辷り症、大腿骨骨頭壊死、踵骨骨端炎、側弯症等の脊柱変形の進行、周期性四肢麻痺、関節痛・下肢痛等の成長痛、ミオグロビン上昇
代謝	遊離脂肪酸上昇、トリグリセライド上昇、血清P上昇、血清LDH上昇、総コレステロール上昇	CK(CPK)上昇
泌尿器	尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿	
肝・胆道系	血清ALT(GPT)上昇、血清AST(GOT)上昇	
消化器		嘔気、腹痛
精神・神経系		頭痛
血液	白血球数上昇、好酸球増多	
投与部位		注射部位の熱感、注射部位の疼痛、注射部位の硬結、注射部位の発赤、皮下脂肪の消失
全身症状		浮腫
その他		頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐★3

★1：発現した場合には投与を中止すること。
★2：甲状腺機能を定期的に検査し、甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化した場合には適切な治療を行うことが望ましい。
★3：発現した場合には、本剤の投与を中止するか、減量すること。

8．副作用

(3)その他の副作用（つづき）

〈成人成長ホルモン分泌不全症〉

	5%以上	5%未満
過敏症		湿疹、発疹、接触皮膚炎、アレルギー性鼻炎
皮膚		凍瘡、痤瘡、皮膚疼痛、紫斑、皮膚変色、母斑、発赤、瘙痒、アトピー性皮膚炎
内分泌		遊離サイロキシン減少、遊離サイロキシン増加、遊離トリヨードチロニン増加、甲状腺刺激ホルモン低下、血中エストラジオール上昇、抗甲状腺抗体陽性
筋・骨格系	関節痛	下肢不快感、関節腫脹、頚部痛、下肢痛、坐骨神経痛、背部痛、こわばり感、筋肉痛
代謝	トリグリセライド上昇	総コレステロール上昇、CK（CPK）上昇、HDLコレステロール低下、LDLコレステロール上昇、ALP上昇
泌尿器		尿潜血、顕微鏡的血尿、蛋白尿
生殖器		性器出血
肝・胆道系	血清ALT（GPT）上昇、血清AST（GOT）上昇	γ-GTP上昇
消化器		口内炎、胃腸炎、食欲減退、上腹部痛、下痢
精神・神経系	めまい	睡眠障害、傾眠、横断脊髄炎、四肢しびれ、偏頭痛、うつ病、不眠症、頭痛
血液	好酸球増多	リンパ球増多、好中球減少、白血球数上昇、後骨髄球数増加、異型リンパ球
循環器		胸部圧迫感、血圧上昇
呼吸器		咳嗽
投与部位		注射部位の出血、注射部位の硬結、注射部位の疼痛、注射部位の不快感、注射部位の発赤、注射部位の瘙痒感
全身症状	浮腫	倦怠感、発熱
その他		CRP上昇、唾液腺混合腫瘍、嚢胞、痛風悪化、耳鳴

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

P.32～35の別表に示した。

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

○下垂体性小人症

使用成績調査の総症例456例に対し、患者背景別要因により層別解析し、各要因について投与中に発現した副作用発現率を層別（不明を除く）に比較したところ、P.36に示した要因の層別間に有意差が認められた。（$P<0.05$）

○ターナー症候群

特記事項なし

○成人成長ホルモン分泌不全症

特記事項なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

全身瘙痒、発疹（蕁麻疹、紅斑等）、注射部位の発赤が現れることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

下垂体性小人症　副作用等の発現状況一覧表
［グロウジェクト注4IU 再審査終了時（H5.8.1～H10.9.19）］

	承認時迄の状況注)	使用成績調査	合計
調査施設数	56	61	95
調査症例数	115	456	571
副作用等の発現症例数	32	16	48
副作用等の発現件数	80	30	110
副作用等の発現症例率	27.83%	3.51%	8.41%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
皮膚・皮膚付属器障害※	1（0.87）	0（0.00）	1（0.18）
アトピー性皮膚炎	1（0.87）	0（0.00）	1（0.18）
肝臓・胆管系障害※	4（3.48）	5（1.10）	9（1.58）
血清AST（GOT）上昇	3（2.61）	5（1.10）	8（1.40）
血清ALT（GPT）上昇	4（3.48）	5（1.10）	9（1.58）
代謝・栄養障害※	18（15.65）	6（1.32）	24（4.20）
ALP上昇	9（7.83）	0（0.00）	9（1.58）
LDH上昇	6（5.22）	0（0.00）	6（1.05）
血清無機リン上昇	8（6.96）	2（0.44）	10（1.75）
血清コレステロール上昇	3（2.61）	1（0.22）	4（0.70）
血清総蛋白減少	1（0.87）	1（0.22）	2（0.35）
尿糖陽性	0（0.00）	1（0.22）	1（0.18）
BUN上昇	1（0.87）	0（0.00）	1（0.18）
血清遊離脂肪酸上昇	9（7.83）	1（0.22）	10（1.75）
血清アルブミン低下	0（0.00）	1（0.22）	1（0.18）
グリコヘモグロビン上昇	1（0.87）	0（0.00）	1（0.18）
トリグリセライド上昇	4（3.48）	1（0.22）	5（0.88）
内分泌障害※	5（4.35）	2（0.44）	7（1.23）
甲状腺機能低下	0（0.00）	1（0.22）	1（0.18）
血清T_3値異常	3（2.61）	0（0.00）	3（0.53）
TSH上昇	1（0.87）	0（0.00）	1（0.18）
T_3値の増加	1（0.87）	0（0.00）	1（0.18）
T_4値の増加	1（0.87）	0（0.00）	1（0.18）
TSH低下	0（0.00）	1（0.22）	1（0.18）
赤血球障害※	1（0.87）	0（0.00）	1（0.18）
赤血球増加症	1（0.87）	0（0.00）	1（0.18）
ヘモグロビン血症	1（0.87）	0（0.00）	1（0.18）
ヘマトクリット値増加	1（0.87）	0（0.00）	1（0.18）
白血球・網内系障害※	11（9.57）	3（0.66）	14（2.45）
好酸球増多	5（4.35）	2（0.44）	7（1.23）
単球増多	1（0.87）	0（0.00）	1（0.18）
白血球増多	5（4.35）	1（0.22）	6（1.05）
好中球増多	1（0.87）	0（0.00）	1（0.18）
リンパ球減少	1（0.87）	0（0.00）	1（0.18）
異型リンパ球	2（1.74）	0（0.00）	2（0.35）
白血球異常	1（0.87）	0（0.00）	1（0.18）
泌尿器系障害※	5（4.35）	4（0.88）	9（1.58）
血尿	1（0.87）	0（0.00）	1（0.18）
尿蛋白陽性	1（0.87）	3（0.66）	4（0.70）
尿異常	3（2.61）	1（0.22）	4（0.70）
一般的全身障害※	0（0.00）	2（0.44）	2（0.35）
ガンマグロブリン異常	0（0.00）	1（0.22）	1（0.18）
α1グロブリン異常	0（0.00）	1（0.22）	1（0.18）
下肢痛	0（0.00）	1（0.22）	1（0.18）

日本医薬品副作用用語にて集計。
※器官別大分類は例数で集計。
注）グロウジェクト注4IU及び24IUの臨床試験の結果をまとめた。

ターナー症候群　副作用等の発現状況一覧表

［グロウジェクト注1.33mg（4IU）、8mg、BC8mg再審査終了時（H11.12.9～H13.1.17）］

	承認時迄の状況	使用成績調査	合　計
調査施設数	52	51	93
調査症例数	97	159	256
副作用等の発現症例数	17	11	28
副作用等の発現件数	29	13	42
副作用等の発現症例率	17.53%	6.92%	10.94%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
中枢・末梢神経系障害※	0（0.00）	1（0.63）	1（0.39）
顔面神経麻痺	0（0.00）	1（0.63）	1（0.39）
自律神経系障害※	0（0.00）	1（0.63）	1（0.39）
頻脈	0（0.00）	1（0.63）	1（0.39）
肝臓・胆管系障害※	3（3.09）	2（1.26）	5（1.95）
肝障害	2（2.06）	1（0.63）	3（1.17）
血清 AST（GOT）上昇	3（3.09）	1（0.63）	4（1.56）
血清 ALT（GPT）上昇	3（3.09）	1（0.63）	4（1.56）
γ-GTP上昇	1（1.03）	0（0.00）	1（0.39）
代謝・栄養障害※	5（5.15）	2（1.26）	7（2.73）
ALP上昇	1（1.03）	0（0.00）	1（0.39）
耐糖能異常	4（4.12）	2（1.26）	6（2.34）
内分泌障害※	3（3.09）	0（0.00）	3（1.17）
甲状腺機能低下	1（1.03）	0（0.00）	1（0.39）
血清T_3値異常	1（1.03）	0（0.00）	1（0.39）
TSH上昇	2（2.06）	0（0.00）	2（0.78）
T_3値の増加	1（1.03）	0（0.00）	1（0.39）
T_4値の減少	1（1.03）	0（0.00）	1（0.39）
IGF-I高値	1（1.03）	0（0.00）	1（0.39）
白血球・網内系障害※	2（2.06）	0（0.00）	2（0.78）
白血球増多	2（2.06）	0（0.00）	2（0.78）
泌尿器系障害※	4（4.12）	5（3.14）	9（3.52）
血尿	3（3.09）	3（1.89）	6（2.34）
蛋白尿	1（1.03）	3（1.89）	4（1.56）
尿異常	1（1.03）	0（0.00）	1（0.39）
一般的全身障害※	1（1.03）	0（0.00）	1（0.39）
倦怠感	1（1.03）	0（0.00）	1（0.39）

日本医薬品副作用用語にて集計。
※器官別大分類は例数で集計。

成人成長ホルモン分泌不全症における承認時までの国内臨床試験にて認められた副作用(臨床検査値の異常を含む)の発現状況一覧表

調査症例数	94
副作用等の発現症例数	52
副作用等の発現件数	231
副作用等の発現症例率(%)	55.3

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)
耳および迷路障害※	3(3.2)
耳鳴	10(10.6)
回転性眩暈	1(1.1)
内分泌障害※	1(1.1)
バセドウ病	1(1.1)
胃腸障害※	2(2.1)
上腹部痛	1(1.1)
下痢	3(3.2)
口内炎	1(1.1)
全身障害および投与局所様態※	23(24.5)
胸部不快感	1(1.1)
概日リズム睡眠障害	1(1.1)
嚢胞	1(1.1)
異常感	1(1.1)
全身性浮腫	3(3.2)
注射部位紅斑	11(11.7)
注射部位出血	4(4.3)
注射部位硬結	1(1.1)
注射部位疼痛	2(2.1)
注射部位そう痒感	11(11.7)
倦怠感	3(3.2)
浮腫	11(11.7)
発熱	1(1.1)
注射部位不快感	1(1.1)
感染症および寄生虫症※	1(1.1)
胃腸炎	1(1.1)
傷害、中毒および処置合併症※	1(1.1)
凍瘡	1(1.1)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)
臨床検査※	30(31.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9(9.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8(8.5)
血中コレステロール増加	4(4.3)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	1(1.1)
血圧上昇	1(1.1)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2(2.1)
血中トリグリセリド増加	5(5.3)
C－反応性蛋白増加	2(2.1)
CSF蛋白増加	1(1.1)
好酸球数増加	6(6.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3(3.2)
高比重リポ蛋白減少	1(1.1)
低比重リポ蛋白増加	3(3.2)
リンパ球数増加	2(2.1)
好中球数減少	2(2.1)
エストラジオール増加	1(1.1)
尿中赤血球陽性	1(1.1)
白血球数増加	2(2.1)
尿中白血球陽性	1(1.1)
後骨髄球数増加	1(1.1)
尿潜血陽性	4(4.3)
尿中蛋白陽性	2(2.1)
遊離トリヨードチロニン増加	1(1.1)
遊離サイロキシン減少	3(3.2)
遊離サイロキシン増加	1(1.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(1.1)
抗甲状腺抗体陽性	1(1.1)
尿中細菌検出	1(1.1)
リンパ球形態異常	1(1.1)

MedDRA/J（ver.7.1）にて集計。
※器官別大分類は例数で、
事象は件数で集計。

成人成長ホルモン分泌不全症における承認時までの国内臨床試験にて認められた副作用（臨床検査値の異常を含む）の発現状況一覧表（つづき）

調査症例数	94
副作用等の発現症例数	52
副作用等の発現件数	231
副作用等の発現症例率（%）	55.3

副作用の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）
代謝および栄養障害※	3（3.2）
耐糖能障害	1（1.1）
痛風	1（1.1）
食欲減退	1（1.1）
筋骨格系および結合組織障害※	19（20.2）
関節痛	13（13.8）
背部痛	3（3.2）
関節腫脹	2（2.1）
筋固縮	1（1.1）
筋痛	6（6.4）
頚部痛	1（1.1）
四肢痛	2（2.1）
筋骨格硬直	7（7.4）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）※	3（3.2）
唾液腺混合腫瘍	1（1.1）
再発下垂体腫瘍	1（1.1）
新生物進行	1（1.1）
神経系傷害※	11（11.7）
浮動性めまい	3（3.2）
体位性めまい	1（1.1）
頭痛	5（5.3）
感覚減退	3（3.2）
片頭痛	2（2.1）
横断性脊髄炎	1（1.1）
坐骨神経痛	1（1.1）
傾眠	2（2.1）

副作用の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）
精神障害※	1（1.1）
うつ病	1（1.1）
不眠症	1（1.1）
生殖系および乳房障害※	1（1.1）
性器出血	1（1.1）
呼吸器、胸郭および縦隔障害※	2（2.1）
咳嗽	1（1.1）
アレルギー性鼻炎	1（1.1）
皮膚および皮下組織障害※	10（10.6）
ざ瘡	1（1.1）
アトピー性皮膚炎	1（1.1）
接触性皮膚炎	1（1.1）
おむつ皮膚炎	1（1.1）
湿疹	2（2.1）
紅斑	2（2.1）
皮膚疼痛	1（1.1）
そう痒症	6（6.4）
紫斑	2（2.1）
発疹	3（3.2）
皮膚変色	2（2.1）
全身性そう痒症	2（2.1）
母斑細胞性母斑	1（1.1）

MedDRA/J（ver.7.1）にて集計。
※器官別大分類は例数で集計。

上記発現状況一覧表中の「関節痛」、「全身性浮腫及び浮腫」及び「回転性眩暈、浮動性めまい及び体位性めまい」については、重複例を除外し例数にて集計した結果を、添付文書に記載した。
なお、「全身性浮腫」及び「浮腫」につきましては「浮腫」に、「回転性眩暈」、「浮動性めまい」及び「体位性めまい」については「めまい」としてまとめた。

下垂体性小人症　患者背景要因別副作用等の発現状況

項目		症例数	副作用等の発現症例数	副作用等の発現症例率（%）
	総　計	456	43	9.43
性別	男	299	36	12.04
	女	157	7	4.46
治療開始時暦年齢	５歳未満	24	5	20.83
	５歳以上10歳未満	162	14	8.64
	10歳以上15歳未満	201	22	10.95
	15歳以上	68	2	2.94
	不明	1	0	0.00
投与期間	６ヵ月未満	12	0	0.00
	６ヵ月以上12ヵ月未満	45	3	6.67
	12ヵ月以上18ヵ月未満	69	7	10.14
	18ヵ月以上24ヵ月未満	66	5	7.58
	24ヵ月以上30ヵ月未満	52	2	3.85
	30ヵ月以上36ヵ月未満	51	2	3.92
	36ヵ月以上42ヵ月未満	57	5	8.77
	42ヵ月以上48ヵ月未満	29	4	13.79
	48ヵ月以上54ヵ月未満	21	3	14.29
	54ヵ月以上61ヵ月以下	51	12	23.53
	不明	3	0	0.00
併存疾患	無	333	25	7.51
	有	123	18	14.63

注）患者背景要因の層別間に有意差（P＜0.05）が認められたもののみ表記した。

9. 高齢者への投与

高齢者への投与
一般に高齢者では、生理機能が低下している。また、外国において、成人成長ホルモン分泌不全症患者における成長ホルモン維持用量は加齢に伴い減少することが報告されている。そのため、高齢者に使用する場合は、投与量の減量あるいは投与中止も考慮に入れて、慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与
妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、本剤投与中は、授乳を避けさせること。［母乳中への移行については不明である。］

11. 小児等への投与

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。（本剤の投与対象は主として小児である。）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

過量投与
過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある。[12)13)]

14．適用上の注意

〈グロウジェクト注射用1.33mg〉

適用上の注意

1)調製方法

(1)アンプル使用の場合

①添付の溶解液アンプルは、イージーカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

②用時、添付の注射用水1mLを加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。

(2)添付溶解液の針付き注射器型容器使用の場合

①プランジャーロッドを添付溶解液の針付き注射器型容器にねじ込み取り付ける。

②針付き注射器型容器のニードルシールド（針カバー）をはずし、バイアルに溶解液をゆっくり加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること(激しく振とうしないこと)。

③添付溶解液は、残さず全量をバイアルに注入すること。

④添付溶解液の針付き注射器型容器の針先には十分注意し、注射には使用しないこと。

(3)完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しないこと。

2)溶解後の保存方法

溶解後は2～8℃で遮光保存し、14日以内に使用すること（溶解後凍結した場合は使用しないこと*1)。

3)筋肉内注射時

筋肉内注射する場合には、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

(1)同一部位への反復注射は行わないこと。

(2)神経走行部位を避けること。

(3)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

(4)注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

4)皮下注射時

皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰返し注射しないこと*2。

〈グロウジェクト注射用8mg〉

適用上の注意

1)調製方法

(1)プランジャーロッドを添付溶解液の針付き注射器型容器にねじ込み取り付ける。

(2)針付き注射器型容器のニードルシールド（針カバー）をはずし、バイアルに溶解液をゆっくり加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。

(3)添付溶解液は、残さず全量をバイアルに注入すること。

(4)添付溶解液の針付き注射器型容器の針先には十分注意し、注射には使用しないこと。

(5)完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しないこと。

2)溶解後の保存方法

溶解後は2～8℃で遮光保存し、42日以内に使用すること（溶解後凍結した場合は使用しないこと*1)。

3)筋肉内注射時

筋肉内注射する場合には、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

(1)同一部位への反復注射は行わないこと。

(2)神経走行部位を避けること。

(3)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

(4)注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

4)皮下注射時

皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰返し注射しないこと*2。

〈グロウジェクトBC注射用8mg〉

適用上の注意

本剤の使用に際しては、必ず専用注入器の使用説明書を参照のこと。

1)調製方法

(1)本剤を専用注入器に取り付け、ソマトロピンの粉末と溶解液を混合し、静かに円を描くように溶解すること（激しく振とうしないこと）。

(2)完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しないこと。

2)溶解後の保存方法

溶解後は薬剤充填カートリッジを専用注入器に取り付けたまま2〜8℃で遮光保存し、42日以内に使用すること（溶解後凍結した場合は使用しないこと*1)。

3)その他

(1)１本の薬剤充填カートリッジを複数の患者と共有しないこと。

(2)１本の専用注入器を複数の患者と共有しないこと。

4)筋肉内注射時

筋肉内注射する場合には、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

(1)同一部位への反復注射は行わないこと。

(2)神経走行部位を避けること。

(3)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

(4)注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

5)皮下注射時

皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰返し注射しないこと*2。

*1：変性するおそれがある。
*2：成長ホルモンは脂肪分解作用を有するため、注射部位の皮下脂肪の消失を生じるおそれがある。

15. その他の注意

その他の注意

1)ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。

2)ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。

3)成人成長ホルモン分泌不全症患者に本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清IGF-Ⅰ濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清IGF-Ⅰ濃度をモニタリングすること。

4)連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。

5)外国で添付の溶解液（ベンジルアルコール含有）に対するアレルギー反応があらわれたとの報告がある。[注)]

注）グロウジェクト注射用8mg、グロウジェクトBC注射用8mgのみ

6)動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。[14)]

（解説）

【白血病発症について】

- 成長ホルモン(GH)治療との関連性については、放射線照射や化学療法などの危険因子により細胞がinitiationを受けていた場合、GHプロモーター作用により白血病が発症する可能性もあると考えられている。[15)]
- 白血病発症の危険因子を有さない患者では一般小児の発症頻度と差がないとされている。[16)～20)]
- GH分泌不全状態が白血病発症の危険因子であるとする見解もある。[21)]

【脳腫瘍再発について】

- GH治療による脳腫瘍の再発の頻度は、GH治療を受けていない小児より低く[19)22)23)]、GH治療により脳腫瘍の再発率は上昇しない[19)23)24)25)]とされている。

16. その他

該当しない

IX．非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

(1)薬効薬理試験

（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

マウス、ラット又はネコを用いたin vivo試験において中枢系、消化器系、呼吸・循環器系、自律神経系、末梢神経系等に対する作用を検討した結果、最大投与量5mg/kg群でのみ軽度の自発運動の減少、胃液量及び総酸度の抑制、並びに尿中Na^+、K^+排泄の減少が認められた。また、この試験では被験薬、対照薬（下垂体由来ヒト成長ホルモン）ともインスリン様作用及び抗インスリン様作用は認められなかった。[26)]

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

2．毒性試験

(1)単回投与毒性試験

急性毒性（LD_{50}）[27)]
マウス、ラット、イヌにおける各投与経路において40mg/kg、80mg/kgを投与した結果、いずれの場合も症状の発現及び死亡例は認められなかった。

動　物	経　路	性　別	結　　果
マウス	経　口	♂　　♀	＞80mg/kg
	皮　下	♂　　♀	＞40mg/kg
	筋肉内	♂　　♀	＞40mg/kg
ラット	経　口	♂　　♀	＞80mg/kg
	皮　下	♂　　♀	＞40mg/kg
	筋肉内	♂　　♀	＞40mg/kg
イ ヌ	皮　下	♂　　♀	＞40mg/kg

(2)反復投与毒性試験

1)亜急性毒性[28)]
①SD系ラットに0.05mg、0.5mg又は5mg/kg/日を13週間連続皮下投与したとき、高用量群で成長ホルモンの薬理作用に基づくと思われる体重増加、摂餌量増加、臓器重量増加及び乳腺の肥大が認められたが、中・低用量群では顕著な作用は認められなかった。
②カニクイザルに0.05mg、0.5mg又は5mg/kg/日を13週間連続皮下投与したとき、高・中用量群で成長ホルモンの薬理作用に基づくと思われる体重増加及び乳汁分泌が認められた。また、高用量群で総蛋白、アルブミン、コレステロール、トリグリセライド及びリン脂質が低下したが、回復試験で対照群と有意差は認められなかった。低用量群では、これらの作用は認められなかった。

2)慢性毒性
該当資料なし
（ヒト成長ホルモンである本剤は、実験動物に対しては異種蛋白であるため長期投与により免疫反応が生じる可能性が高く、慢性毒性試験は困難である。）

(3)生殖発生毒性試験

1)妊娠前・妊娠初期投与試験[14)]
SD系ラットに1.25、４又は12.5IU/kg/日を連続皮下投与した試験で、12.5IU/kg/日群で交尾率及び妊娠率の低下、雄動物の受精能の低下が認められたが、胎児の生死、発育及び外表形態への影響は認められなかった。

2)器官形成期投与試験[29)30)]
SD系ラットに1.25、４又は12.5IU/kg/日を連続皮下投与した試験で催奇形作用、胎児死亡率への影響は認められず、また出生児の生後発育、行動機能、生殖能力への影響は認められなかった。
ウサギに0.25、0.56又は1.25IU/kg/日を連日皮下投与した試験で1.25IU/kg/日群で摂餌量の低下が認められた例で１例の流産がみられた。しかし、胎児の生存、成長及び形態について悪影響は認められなかった。

3)周産期・授乳期投与試験[31)]
SD系ラットに1.25、４又は12.5IU/kg/日を連続皮下投与した試験で、F_0母動物では哺育期に4IU/kg以上の投与群で体重増加と12.5IU/kg投与群で摂餌量の増加が、また分娩時の死亡が４及び12.5IU/kg投与群で各１例認められた。F_1出生児では生存性、生後発育、行動機能及び生殖能力に異常はなく、F_2出生児の発育にも影響は認められなかった。

(4)その他の特殊毒性

1)抗原性試験[32)]
モルモットによる全身性アナフィラキシー反応、マウスによるPCAテスト、受身赤血球凝集反応において陽性を示したが、本剤の免疫原性はヒト血清アルブミンと同程度かそれ以下であった。

2)変異原性試験[33)]
サルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、CHO細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた骨髄細胞小核試験のいずれにおいても、変異原性は認められなかった。

3)局所刺激性試験[34)]
ウサギの筋肉内投与による局所刺激性試験において、局所障害性の程度は生理食塩水と同程度であった。

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

グロウジェクト注射用1.33mg ：処方せん医薬品注)
グロウジェクト注射用8mg　　：処方せん医薬品注)
グロウジェクトBC注射用8mg：処方せん医薬品注)
注)注意：医師等の処方せんにより使用すること

２．有効期間又は使用期限

使用期限：外箱及び直接容器に記載
　グロウジェクト注射用1.33mg ：２年
　グロウジェクト注射用8mg　　：３年
　グロウジェクトBC注射用8mg：３年

３．貯法・保存条件

冷暗所（2～8℃）に保存する。

４．薬剤取り扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱いについて

該当しない

（2）薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項）

『Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目　14.適用上の注意』の項を参照のこと

５．承認条件等

該当しない

６．包装

グロウジェクト注射用1.33mg ：１バイアル(添付溶解液付)
グロウジェクト注射用8mg　　：１バイアル(添付溶解液付)
グロウジェクトBC注射用8mg：１筒(カートリッジ)

７．容器の材質

該当しない

８．同一成分・同効薬

同一成分薬：ノルディトロピン、ヒューマトロープ、サイゼン、ジェノトロピン
同　効　薬：なし

９．国際誕生年月日

1987年３月８日

10．製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
グロウジェクト注射用1.33mg	2009年2月27日(販売名変更による)	22100AMX00467000
グロウジェクト注射用8mg	2009年2月27日(販売名変更による)	22100AMX00466000
グロウジェクトBC注射用8mg	2009年2月27日(販売名変更による)	22100AMX00465000

〔注〕:旧販売名:グロウジェクト注1.33mg　　承認年月日:2000年3月15日
　　旧販売名:グロウジェクト注8mg　　承認年月日:2000年3月15日
　　旧販売名:グロウジェクトBC8mg　　承認年月日:2000年3月15日

11．薬価基準収載年月日

グロウジェクト注射用1.33mg、グロウジェクト注射用8mg、
グロウジェクトBC注射用8mg(新販売名):2009年9月25日
〔注〕:グロウジェクト注1.33mg、グロウジェクト注8mg、
グロウジェクトBC8mg(旧販売名):2000年7月7日

12．効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

1999年12月9日　骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長
2009年7月7日　成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)

13．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

●骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症
再審査結果公表年月日：2002年９月25日
薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの結果を得た。
●骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長
再審査結果公表年月日：2004年3月23日
薬事法14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの結果を得た。

14．再審査期間

●骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症
1993年４月２日～1998年９月19日（終了）
●骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長
1999年12月９日～2001年１月17日（終了）
●成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）
2009年７月７日～2010年４月19日

15．投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16．各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
グロウジェクト注射用1.33mg	2412402D8074	621282401
グロウジェクト注射用8mg	2412402L3050	621283501
グロウジェクトBC注射用8mg	2412402L2038	621283401

〔注〕:旧販売名

グロウジェクト注1.33mg	2412402D8023	640444014
グロウジェクト注8mg	2412402L3026	640444015
グロウジェクトBC8mg	2412402L2020	640444016

17．保険給付上の注意

適用対象となる患者は、原則として次の要件を満たすものであること。
１．下垂体性小人症
本剤の下垂体性小人症（成長ホルモン分泌不全性低身長症）の適用は、厚生労働省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班、成長ホルモン分泌不全性低身長症診断の手引きの診断の基準確実例とすること。
２．ターナー症候群における低身長
1)ターナー症候群における低身長への適用基準
染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、身長が標準身長の－2.0SD以下又は年間の成長速度が２年以上にわたって標準値の－1.5SD以下である場合。
2)ターナー症候群における低身長の治療継続基準
１年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
(1)成長速度≧4cm/年
(2)治療中１年間の成長速度と、投与前１年間の成長速度の差が、1.0cm/年以上の場合。
(3)治療２年目以降で、治療中１年間の成長速度が下記の場合
２年目　≧2cm/年
３年目以降　≧1cm/年
ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。

17. 保険給付上の注意（つづき）

3)成人成長ホルモン不全症

本剤の成人成長ホルモン分泌不全症への適用は、(1)小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者(小児期発症型)、もしくは(2)成人期発症型では頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、厚生労働省難治性疾患克服研究事業間脳下垂体機能障害調査研究班の「成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」において重症と診断された患者とすること。

重症成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準

(1)小児期発症:2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値がすべて3ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下)であること。ただし、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴、または周産期異常があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が3ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下)であること。小児期に成長ホルモン分泌不全症と診断されたものでも、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行い、成長ホルモン分泌不全症であることを確認すること。

(2)成人期発症型:成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモン(あるいは成長ホルモン単独)の分泌低下がある患者で、かつ1種類(成長ホルモンの単独欠損の患者では2種類)の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が3ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下)であること。

ただし、遺伝子組換え型の成長ホルモンを標準品とした場合は、血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が1.8ng/mL以下(GHRP-2 負荷試験では9ng/mL以下)であること。

[成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値]

成長ホルモン分泌刺激物質	ヒト成長ホルモン標準品	
	遺伝子組換え	下垂体抽出
インスリン、アルギニン、グルカゴン	1.8ng/mL以下	3ng/mL以下
GHRP-2	9ng/mL以下	15ng/mL以下

XI．文献

1．引用文献

1）田中敏章　他：基礎と臨床、26（1）, 443, 1992
2）田中敏章　他：新薬と臨床、47（8）, 1251, 1998
3）田中敏章　他：基礎と臨床、28, 813, 1994
4）田中敏章　他：薬理と治療、27（12）, 1857, 1999
5）高野加寿恵　他：基礎と臨床、25（12）, 3717, 1991
6）野崎　修　他：基礎と臨床、25（12）, 3672, 1991
7）河野誠一　他：基礎と臨床、25（12）, 3683, 1991
8）BTG社：BTG社内資料
9）松村泰江　他：基礎と臨床、25（12）, 3679, 1991
10）ヒトでの皮下投与における生物学的同等性試験（社内資料）
11）幸　義和　他：基礎と臨床、25（12）, 3699, 1991
12）Gustafsson, J.：Acta Pediatr. Scand. [Suppl.] 362, 50, 1989
13）Randall, R. V.：Acromegaly and Gigantism, Chapter 26：Endocrinology, Vol. 1, 1989, W. B. Saunders Company
14）渡瀬貴博　他：基礎と臨床、27（15）, 5733, 1993
15）渡辺　昌：ヒト成長ホルモン、監修 岡田義昭、メディカルレビュー社、325, 1994
16）西　美和：小児科診療、61（5）, 1038, 1998
17）Nishi Y. et al.：J. Clin. Endocrinol. Metab., 84（6）, 1961, 1999
18）Allen DB. et al.：J. Pediatr., 131, S32, 1997
19）Blethen SL. et al.：J. Clin. Endocrinol. Metab., 81, 1704, 1996
20）Wilton P.：Adverse EventsReport No.9, KIGS Biannual Report 1997（1）, 33, 1997
21）Rapaport R. et al.：J. Pediatr. 126, 759, 1995
22）横谷　進　他：第32回 日本小児内分泌学会（金沢）51, 1998
23）Ogilvy-Stuart AL. et al.：BMJ.　304, 1601, 1992
24）有阪　治：小児内科、28（3）, 375, 1996
25）DeVile CJ. et al.：Archives of Disease in Childfood, 75, 108, 1996
26）森野久弥　他：基礎と臨床、25（12）, 3687, 1991
27）Algate, D. R. et al.：基礎と臨床、25（12）, 3623, 1991
28）Spencer-Briggs, D. J. et al.：基礎と臨床、25（12）, 3633, 1991
29）福西克弘　他：基礎と臨床、27（15）, 5749, 1993
30）浜本昇一　他：基礎と臨床、27（15）, 5776, 1993
31）渡部　勇　他：基礎と臨床、27（15）, 5789, 1993
32）Algate, D. R. et al.：基礎と臨床、25（12）, 3651, 1991
33）Eryl Jones et al.：基礎と臨床、25（12）, 3659, 1991
34）Michael P. Liggett et al.：基礎と臨床、25（12）, 3667, 1991
35）成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）に対するGH投与の安全性及び有効性の検討（仮題:投稿予定）
36）成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）に対するGH投与の有効性及び安全性の検討（仮題:投稿予定）
37）下垂体摘出成熟ラットの体組成および脂質代謝異常に対するJR-401の効果（社内資料）

2．その他の参考文献

特になし

XII．参考資料

1．主な外国での発売状況

Ferring Pharmaceuticals社の製造するソマトロピン（遺伝子組換え）は世界35ヵ国で承認されており、主な外国での承認状況は次のとおりである。

国　　名	デンマーク
販 売 名	Zomacton
会 社 名	Ferring Pharmaceuticals A/S
発 売 年	1991年
剤　　型	注射剤
含　　量	4mg
効　　能 効　　果	●成長ホルモン分泌不全性低身長 ●ターナー症候群による低身長
用　　法 用　　量 ＊	●成長ホルモン分泌不全性低身長 通常1週間に体重kgあたり0.17～0.23mgを6～7回に分けて皮下投与する。 ●ターナー症候群による低身長 通常1週間に体重kgあたり0.33㎎を6～7回に分けて皮下注射する。

＊推奨される用法･用量　（2009年3月調査）

注）本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

- ●骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症
  通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.175mgを2～4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6～7回に分けて皮下に注射する。
- ●骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長
  通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35mgを2～4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6～7回に分けて皮下に注射する。
- ●成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)
  通常開始用量として、1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.021mgを6～7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、1週間に6～7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-Ⅰ(IGF-Ⅰ)濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1mgを超えないこと。

2．海外における臨床支援情報

該当しない

XIII．備考

その他の関連資料

該当しない



日本ケミカルリサーチ株式会社
兵庫県芦屋市春日町3－19